

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913

THÈSE

N° 259

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Michel LÉON-KINDBERG

Ancien interne lauréat (accessit) des Hôpitaux de Paris
Assistant au Dispensaire antituberculeux de l'Hôpital Laënnec.

Travail du Service et du Laboratoire du D^r E. RIST à l'Hôpital Laënnec.

ÉTUDES

SUR

LE REIN DES TUBERCULEUX

Dégénérescence amyloïde.

Néphrites chroniques. Allergie et lésions aiguës du rein.

Président : M. F. WIDAL *Professeur.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913

THÈSE

N° 359

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Michel LÉON-KINDBERG

Ancien interne lauréat (accessit) des Hôpitaux de Paris
Assistant au Dispensaire antituberculeux de l'Hôpital Laënnec.

Travail du Service et du Laboratoire du D^r E. RIST à l'Hôpital Laënnec.

ÉTUDES

SUR

LE REIN DES TUBERCULEUX

Dégénérescence amyloïde.

Néphrites chroniques. Allergie et lésions aiguës du rein.



Président : M. F. WIDAL Professeur.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN PROFESSEURS		M. LANDOUZY MM.
Anatomie.		NICOLAS
Physiologie.		CH. RICHET
Physique médicale.		WEISS
Chimie organique et Chimie générale.		DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.		ACHARD
Pathologie médicale.	{	WIDAL
		TEISSIER
Pathologie chirurgicale.		LEJARS
Anatomie pathologique.		PIERRE MARIE
Histologie.		PRENANT
Opérations et appareils.		N.
Pharmacologie et matière médicale.		POUCHET
Thérapeutique.		MARFAN
Hygiène.		CHANTEMESSE
Médecine légale.		THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée.		ROGER
	{	CHAUFFARD
		GILBERT
Clinique médicale.		DEBOVE
		LANDOUZY
		HUTINEL
Maladies des enfants.		
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.		GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux.		DEJERINE
	{	DELBET
		QUENU
Clinique chirurgicale.		RECLUS
		HARTMANN
Clinique ophtalmologique.		DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.		LEGUEU
	{	BAR
		PINARD
Clinique d'accouchements.		RIBEMONT-DESSAIGNE
		POZZI
Clinique gynécologique.		KIRMISSON
Clinique chirurgicale infantile.		ALBERT ROBIN
Clinique thérapeutique.		

Agrégés en exercice

MM.			
BALTHAZARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BERNARD	GOUGEROT	LERI	RETTERRER
BRANCA	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BRINDEAU	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BROCA (A.)	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CAMUS	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CARNOT	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CHEVASSU	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
CLAUDE	LECENE	OMBREDANNE	
COUVELAIRE	LENORMANT	PROUST	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR F. WIDAL

Membre de l'Académie de médecine, médecin de l'Hôpital Cochin

A MON MAITRE LE DOCTEUR E. RIST

Médecin de l'hôpital Laënnec

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Externat

M. le Professeur HARTMANN, 1906-1907.
M. le Professeur WIDAL, 1907-1908.

Internat

M. le Docteur NAGEOTTE, 1908-1909.
M. le Docteur BÉCLÈRE, M. le Docteur E. RIST 1909-1910.
M. le Professeur TEISSIER, 1909-1910.
M. le Professeur WIDAL, 1910-1911.
M. le Professeur P. MARIE, 1911-1912.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La fréquence des lésions des reins que l'on constate à l'autopsie des sujets morts de tuberculose pulmonaire chronique est connue depuis longtemps. Déjà Rayet (97), dans son livre sur les maladies des reins, montre leur importance. Depuis, tous les anatomo-pathologistes n'ont fait que préciser des notions dès lors courantes. Citons, en particulier, l'important travail de Tamayo (111); si l'on en croit cet auteur, presque tous les reins des tuberculeux présentent d'incontestables lésions.

Mais si sur ce point, comme sur la fréquence de la dégénérescence amyloïde, tout le monde s'accorde, ou à peu près, il n'en est pas de même sur la pathogénie de ces lésions, moins encore sur celles qui correspondent à un tableau clinique de néphrite véritable. Considérées tour à tour comme dues aux infections secondaires, à la « cachexie », aux toxines supposées du bacille de Koch, ou même à l'action directe de celui-ci, il sembla que l'histoire de ces lésions banales allait rentrer dans

une phase scientifique avec la découverte de la tuberculine. M. Chauffard (42), en 1892, publia une observation où un malade, après injection de 1 mg. 5 de tuberculine présenta une albuminurie massive ; par la suite, à chaque injection, répondait un accroissement régulier des symptômes de néphrite. S'appuyant sur ce fait, et sur une autre observation de Burckhardt (36), M. Chauffard opposait les néphrites tuberculiniques à la tuberculose rénale. Cette thèse séduisante ne tarda pas à être fort critiquée : M. Brault opposa qu'à l'autopsie du malade de M. Chauffard, on constata de la dégénérescence amyloïde. D'autre part, les expériences faites avec la tuberculine où des bacilles de Koch en sac de collodion ne permirent pas de reproduire des lésions comparables aux néphrites humaines.

Aussi, sous l'impulsion de M. Landouzy et de ses élèves, on tendit à incriminer directement le bacille de Koch : on sait la généralisation actuelle de la doctrine de la tuberculose « non folliculaire ». C'est à propos des néphrites des tuberculeux qu'elle obtint ses premiers succès. En 1901, MM. Landouzy et Léon Bernard (76) décrivent « la néphrite parenchymateuse chronique des tuberculeux » caractérisée par l'œdème, l'albuminurie, l'exagération de la perméabilité rénale ; elle répondrait à des lésions banales localisées à l'épithélium des tubuli. C'est là une forme fréquente, « sous le masque du brightisme le médecin doit chercher à dépister la tuberculose ».

Malgré l'opposition de Brault (33) pour qui les cas visés par MM. Landouzy et Bernard répondent stricte-

ment à l'amylose rénale, la nouvelle doctrine gagna rapidement du terrain. De nombreuses observations ne tardaient pas à se joindre aux premières. Pour M. Jousset (70), la fréquence des bacillémies tuberculeuses expliquerait l'atteinte secondaire du rein. MM. Bernard et Salomon (18), dans une série d'études expérimentales, montraient que non seulement avec le bacille de Koch injecté par des voies variables, mais encore avec les poisons adhérents d'Auclair on pouvait obtenir des lésions banales, parfois mêmes diffusées dans tout le rein comme une néphrite toxique. Sans doute, M. Bernard a surtout en vue la néphrite épithéliale, hydropigène, mais il admet qu'en somme toutes les formes de néphrite peuvent être réalisées par le bacille de Koch présent dans le rein (*Bulletin médical*, 1905), et c'est surtout en se basant sur les résultats obtenus à propos des néphrites tuberculeuses, qu'il proposait avec Gougerot, en 1908, la « pathogénie des lésions non folliculaires de la tuberculose ».

Cette conception tend à être partout acceptée, en France du moins. Dans les traités pédagogiques, dans le livre de M. Castaigne (41), comme dans l'article de MM. Chauffard et Lœderich (43), au chapitre Tuberculose du rein, en face de la tuberculose classique (rein chirurgical), il est fait une large place aux néphrites à lésion banale (rein médical). Dans leurs revues générales sur la question, Tinel (115) et Villaret (117) se placent au même point de vue, et Gougerot a, semble-t-il, toutes raisons de soutenir, dans plusieurs publications, et tout récemment encore, que l'on ne peut plus douter de

l'existence de bacillooses non folliculaires rénales (60).

En Allemagne, la question ne paraît pas avoir fait l'objet de recherches aussi nombreuses. Senator (109), dans son livre classique sur les maladies des reins, n'en parle pas à l'article Tuberculose du rein. Mais à propos de la néphrite chronique parenchymateuse il écrit assez vaguement « que cette forme, difficile à délimiter, se rencontre avec la dégénérescence amyloïde, aussi bien après la tuberculose qu'après la syphilis ou la malaria. »

Cependant, Ritter (103), récemment, et sans citer du reste aucun auteur français, se basant sur la fréquence de la bacillémie et de la bacillurie, a soutenu que la dissémination par voie sanguine du bacille de Koch, pouvait créer dans les reins des lésions de tout ordre.

En France, la doctrine des « néphrites tuberculeuses » tend à devenir classique.

Pourtant, les adversaires de cette conception n'ont pas désarmé, et tout récemment, MM. Brault et Courcoux, dans l'article REIN de la deuxième édition du *Traité d'histologie pathologique* de Cornil et Ranvier, rejettent encore les diverses « néphrites tuberculeuses » que nous avons énumérées. Pour eux (p. 1399), « Le bacille de Koch... produit des lésions locales qui, dans la grande majorité des cas, gardent un caractère hautement spécifique. Il n'étend jamais son action au delà d'un territoire très restreint, et pour expliquer des lésions aussi généralisées que celles qui sont décrites dans les faits appelés encore improprement néphrite parenchymateuse, il faudrait faire intervenir des toxines ou poisons solubles, hypothèse qu'il faut définitivement

renoncer à soutenir, les poisons adhérents ayant seuls une action spécifique ».

On voit donc que l'opposition est flagrante. Nous avons tenté d'apporter quelque lumière sur ce sujet.

D'ailleurs, sur bien des points, nombre de notions récentes permettaient d'aborder à nouveau le problème : tout d'abord, dans l'étude des néphrites en général, les travaux de M. Widal (120) et de ses élèves permettent maintenant d'apprécier d'une façon plus précise la sécrétion rénale et de ranger dans des catégories mieux déterminées les différents syndromes cliniques que l'on peut étudier. Ensuite, les recherches de Von Pirquet, tous les travaux relatifs à l'anaphylaxie ont bouleversé les notions générales que nous possédions sur l'infection, les opinions acquises sur l'immunité. En ce qui concerne la tuberculose, en particulier, il semble bien que l'allergie joue un rôle considérable dans les réactions cliniques des tuberculeux : peut-être pouvait-elle permettre de comprendre certains des points restés obscurs dans l'étude des néphrites des tuberculeux; celle-ci pouvait donc à bon droit être reprise.

Dans le service de tuberculeux de notre maître, le Dr Rist à l'hôpital Laënnec, nous avons eu la possibilité de suivre et d'étudier la sécrétion rénale d'un nombre assez considérable de malades; nous avons soigneusement examiné les reins à chaque autopsie. L'ensemble de nos cas comporte 80 observations. Nous n'apporterons ici aucun pourcentage ni aucune statistique : tout d'abord, malgré tout, le chiffre des cas observés par nous, ne nous a pas paru assez élevé; ensuite, nous

avons de plus en plus restreint nos recherches aux cas qui présentaient justement quelque chose d'anormal du côté des reins, et par là même la proportion des cas normaux comme aussi des lésions terminales imprévues que nous étudierons dans notre dernier chapitre se serait trouvée faussée. Enfin, nombre d'observations doivent être laissées de côté : soit que les recherches faites par nous nous aient semblé insuffisantes pour clairement élucider le syndrome clinique, soit que les conditions de l'examen anatomo-pathologique fussent trop défectueuses, pour que l'opinion que nous nous en faisons pût paraître évidente, et nous verrons que ces données purement pratiques ont une importance capitale.

C'est ainsi que nous ne parlerons pas, par exemple, de certaines albuminuries simples, encore mal connues, que M. Bernard (28) vient d'étudier récemment, et dont nous avons pourtant constaté quelques exemples. Nous étudierons seulement les trois groupes suivants : dégénérescence amyloïde, néphrites et lésions aiguës des reins.

Plutôt que de nous livrer à une discussion générale préalable, nous avons préféré à propos de chacun des groupes que nous avons été amenés à constituer, réunir et examiner les observations analogues publiées, les expériences qui s'y rattachent, les théories que l'on a voulu en déduire, comme aussi les nombreuses expériences personnelles que nous avons réalisées.

CHAPITRE II

TECHNIQUE

Il nous semble tout d'abord nécessaire d'indiquer les différentes techniques que nous avons suivies. Dans bien des cas, l'emploi de procédés différents, parfois de techniques insuffisamment rigoureuses, explique aisément la divergence des points de vue ; certains résultats paradoxaux ne comportent peut-être pas d'autre explication.

*
* *

Pour apprécier l'état du rein pendant la vie, nous nous sommes exclusivement servis des méthodes de notre maître, M. le professeur Widal : dosage de l'urée et des chlorures du sérum ; comparaison des chiffres obtenus avec ceux que fournissent les mêmes dosages effectués dans les urines.

Pour l'urée, nous avons chaque fois calculé la « constante d'excrétion uréique » ou coefficient d'Ambard. En effet, sauf dans deux cas, il ne nous a pas été donné

d'observer de rétention azotée importante. Dans presque tous nos cas, le taux de l'urée du sérum oscillait dans des limites normales et ne pouvait à lui seul nous renseigner : pour déceler le défaut de sécrétion rénale, la recherche de la constante uréo-sécrétoire était nécessaire.

On sait que pour Ambard (2) le débit uréique varie en proportion directe du carré de la concentration de l'urée dans le sang et en raison inverse de la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine (Troisième loi); le rapport du taux de l'urée du sang à la racine carrée du débit urinaire ramené à une concentration-étalon est un chiffre constant, K , constante uréo-sécrétoire qui, chez l'homme normal, varie de 0,06 à 0,08. Le chiffre de cette constante s'élève dans les néphrites, à mesure que diminue la sécrétion du rein. Il est nécessaire, pour établir cette formule, de faire des expériences de courte durée, de comparer à l'urée du sang l'urée de la diurèse contemporaine de la saignée, à cause de la variabilité de la concentration uréique dans les urines et dans le sérum. Pour doser l'urée du sérum, nous avons employé soit la technique de MM. Widal et Ronchèse (105), soit la précipitation par l'acide trichloracétique (83).

Pour les chlorures, nous avons pratiqué des expériences identiques. Ambard et Weill (3) ont montré qu'à partir d'un seuil théorique (5,62 p. 1.000 de NaCl dans le sérum) pour lequel commencerait la sécrétion chlorurée dans l'urine, celle-ci obéirait à des lois tout à fait comparables à celle de la sécrétion uréique, et ils ont indiqué les débits normaux de chlorures, ramenés eux aussi à une concentration étalon, pour des concentrations

variables des chlorures dans le sérum de l'homme normal. Pour doser les chlorures du sérum, nous avons employé soit la méthode recommandée par Ambard et Weill, soit un procédé plus simple qui nous fut indiqué par M. Laudat et qui, dans plusieurs recherches comparatives, nous a donné des résultats identiques.

Nous n'avons pas employé chez nos malades l'épreuve du bleu de méthylène. Sans doute, elle a pu et elle peut rendre des services, surtout en raison de sa facilité d'exécution. Mais il nous a paru que les nombreuses objections qu'on lui avait faites — surtout maintenant que d'autres procédés plus rationnels sont à notre disposition — nous permettaient de l'écarter : théoriquement, il n'est pas sûr que l'excrétion d'une substance étrangère comme le bleu de méthylène puisse nous renseigner sur la sécrétion des éléments normaux de l'urine. M. Widal nous a bien montré que même pour les constituants physiologiques du sérum, les lésions du rein n'entraînaient pas de rétention globale, mais que l'imperméabilité au chlorure ou à l'urée pouvait se produire indépendamment l'une de l'autre. A plus forte raison, le passage du bleu au niveau des reins peut-il suivre des lois toutes différentes. D'ailleurs, expérimentalement Policard (93) a bien montré combien vagues étaient nos connaissances sur le mode d'excrétion de ce corps. De plus, en pratique, cette épreuve avait conduit à admettre que la perméabilité rénale était exagérée dans l'ancienne « néphrite parenchymateuse », alors que les œdèmes y sont la traduction d'une rétention chlorurée souvent intense.

*
* *

Nous avons pratiqué un nombre considérable d'inoculations au cobaye : qu'il s'agit de fragment d'organe, de sang, de culot urinaire, toutes nos inoculations ont été pratiquées sous la peau du flanc : le développement du chancre spécifique, de l'adénite caséuse correspondante, puis de la dissémination tuberculeuse permettent seuls en effet d'affirmer sans doute possible la présence de bacilles de Koch, dans les produits injectés.

*
* *

Les pièces prélevées aux autopsies ou sur les animaux en expériences ont généralement été fixées dans le liquide de Van Gehuchten-Sauer, colorées suivant les méthodes courantes et, le cas échéant, par l'hématoxyline au fer. Nous avons parfois employé le formol-bichromate de Cl. Regaud. Le formol à 10 p. 100 nous a paru à rejeter pour le rein dont il fixe mal les cellules des tubuli.

Pour la recherche de la dégénérescence amyloïde, si la réaction macroscopique avec la solution iodo-iodurée de Lugol peut suffire pour les amyloses massives que nous avons constatées au foie ou à la rate, elle est absolument illusoire en cas d'amylose discrète ; en particulier pour la dégénérescence limitée aux glomérules, comme c'est le cas le plus fréquent, la recherche histologique est nécessaire. Nous avons employé, après fixation dans un liquide alcoolique (en l'espèce le mélange de Sauer), la coloration par le violet de Paris à 1 p. 100. Après différenciation dans de l'eau distillée acétique, la

substance amyloïde prend une teinte rubis souvent très vive : il est commode, pour conserver plus longtemps ces préparations, de les monter dans du sirop de sucre.

La coloration et la recherche du bacille de Koch doivent être, il n'est peut-être pas inutile de le rappeler, l'objet d'une rigueur particulière : nous avons toujours employé les temps de décoloration classique, bien définis dans la thèse de Philibert (92) : décoloration par l'acide nitrique au tiers, 2 minutes, décoloration par l'alcool absolu 3 à 5 minutes. En procédant ainsi, sur des pièces fixées dans le Sauer ou dans l'alcool, seuls les bacilles de Koch restent colorés en rouge vif franc et se détachent, sans contestation possible, sur le reste de la préparation.

La fixation au formol, ou dans un liquide à base de sublimé (le liquide de Dominici, par exemple, d'un usage si courant maintenant) sont à déconseiller : la décoloration même prolongée n'est jamais complète; trop souvent des fibrilles conjonctives, et plus encore des débris d'hématies restent et acido et alcool-résistants : et quoique leur teinte ne soit jamais aussi franche que celle des bacilles de Koch authentiques, l'hésitation est parfois permise. A plus forte raison, lorsque la technique suivie s'éloigne de la rigueur nécessaire. C'est ainsi que Heyn (66) dans un travail souvent cité, sur des pièces fixées au formol et incluses au collodion, après avoir sur lame dissout ce collodion dans l'alcool-éther, fixe la coupe libérée dans la flamme d'un Bunsen, et se contente après coloration d'un passage de deux ou trois secondes dans l'alcool acidifié au centième.

Il nous paraît également qu'il faille se méfier de la recherche de bacilles de Koch dans le culot de digestion d'un fragment d'organe dans l'antiformine. Déjà, pour le sang, Bacmeister (9), Kahn (73) ont montré que les débris d'hématies pouvaient constituer de véritables bâtonnets acido-résistants. Debré a vu des images analogues dans le culot de vieilles solutions d'antiformine; à plus forte raison, dans les débris d'organe, surtout, comme c'est souvent le cas, s'ils ont été formolés au préalable, aura-t-on des apparences de bacilles de Koch dont il faudra savoir se méfier.

CHAPITRE III

LE REIN NORMAL DES PHTISIQUES

Quand l'on étudie la sécrétion rénale d'un tuberculeux non albuminurique, si l'on excepte les cas particuliers qui peuvent relever comme nous le verrons d'une amylose commençante, on constate, comme il était vraisemblable, qu'elle est normale tant pour l'urée que pour le chlorure de sodium. Retenons bien que nous n'avons pas ici en vue l'étude du « métabolisme » des chlorures ou des substances albuminoïdes chez les tuberculeux; nous parlons simplement de la sécrétion même du rein, vis-à-vis des substances que lui apporte le sang, et comme les méthodes de M. Widal et de ses élèves permettent de l'étudier.

Nous avons, à ce point de vue, analysé le sérum et les urines de dix tuberculeux pulmonaires, non cachectiques, non albuminuriques, sans complication apparente. Ces dix malades se répartissaient comme il suit : trois fois il s'agissait de tuberculeux à la première période, habituellement apyrétiques, présentant à un sommet de

la matité, des craquements incontestables, ayant des bacilles dans les crachats; quatre fois, il s'agissait de malades présentant de fins râles humides aux deux sommets, ayant une température irrégulière; trois fois, il s'agissait de cavitaires; une fois, la malade était apyrétique; dans les deux autres cas, la fièvre était irrégulière, atteignant parfois 39° le soir.

Voici le tableau de nos résultats :

	Urée du sérum p. 1.000	K	Chlorures du sérum p. 1.000	Chlorures urinaires (1)
I....	0 gr. 23	0,067	5,76	1 gr. 70
II....	0 gr. 32	0,072	5,90	7 gr. 15
III....	0 gr. 27	0,07	5,95	8 gr. 20
IV....	0 gr. 27	0,061	5,92	6 gr. 90
V....	0 gr. 35	0,073	6,03	14 gr.
VI....	0 gr. 32	0,08	5,94	8 gr. 40
VII....	0 gr. 21	0,064	5,84	4 gr. 30
VIII....	0 gr. 35	0,073	6,05	13 gr. 80
IX....	0 gr. 38	0,078	5,88	6 gr. 02
X....	0 gr. 22	0,069	5,70	0 gr. 65

Dans ces dix cas, l'inoculation des urines au cobaye fut chaque fois négative.

Si nous nous reportons aux tableaux fournis par Ambard et Weill, nous constaterons que tous ces chiffres sont normaux : la constante uréo-sécrétoire oscille entre 0,061 et 0,08, c'est-à-dire autour de la normale, et dans des limites non pathologiques.

De même, la chlorurie ne s'éloigne que dans des limites très étroites de la chlorurie théorique calculée pour un rein normal.

(1) Ramenés à la concentration étalon.

Donc, d'une façon générale, chez un tuberculeux pulmonaire sans autre complication viscérale apparente, la sécrétion rénale nous paraît s'effectuer d'une façon normale.

Or, la plupart des cas de phtisie pulmonaire évoluent ainsi jusqu'à la mort sans présenter aucun signe de complication rénale. Nous devons donc fréquemment constater à l'examen histologique des images de rein normal.

Mais il sied ici de faire quelques réserves :

Sans doute, même quand l'autopsie est pratiquée dans le minimum des délais légaux de 24 heures, si le temps est très froid, surtout s'il existe un appareil frigorifique, si l'on a pratiqué un énergique formolage de la cavité abdominale, on peut n'avoir que des altérations post mortem assez peu considérables, et MM. Brault et Courcoux en fournissent (fig. 320 p. 1189 et 343 p. 1313) des exemples incontestables... Mais dans les conditions les plus fréquentes, l'autolyse est intense : les altérations qu'elle entraîne peuvent simuler de véritables lésions, lésions si marquées qu'il peut être complètement impossible d'étudier, même approximativement, l'état des tubuli. Ayant eu, en effet, souvent l'occasion d'opérer des prélèvements précoces, il nous est arrivé à diverses reprises de ne pouvoir étudier ainsi qu'un seul rein dans des conditions favorables; le second rein n'était examiné que 24 heures plus tard. Sans doute, la première incision faite hâte l'autolyse cadavérique, mais d'autre part nous avons dans ces cas énergiquement formolé l'abdomen; néanmoins, les différences étaient formidables, et ce n'est que dans le second rein que nous constatons les cellules isolées,

tombées dans la lumière des tubes, transformées en masse protoplasmique homogène, la disparition des fines figures de la chromatine nucléaire, l'abrasement de la partie superficielle des cellules, etc., que l'on constate si fréquemment sur les pièces d'autopsie. Si donc, sur des reins prélevés dans les délais légaux, on constate *uniquement* des lésions de cet ordre, sans congestion ni œdème, sans infiltration, sans cylindre, nous croyons que l'on peut conclure à l'absence de « lésions de néphrite ». Il s'agissait du rein normal des tuberculeux.

Mais même si l'on peut éviter les altérations cadavériques, il ne faut pas apporter à l'anatomie pathologique humaine les exigences de la cytologie normale. La cellule du tube contourné, telle que la décrit par exemple Policard, est d'une structure fragile : une demi-heure d'autolyse suffit pour entraîner l'apparence granuleuse des bâtonnets basaux. Or il s'agit de pièces prélevées sur un animal tué subitement en pleine santé.

Nous avons eu l'occasion d'examiner les reins d'une femme qui, sans aucune tare pathologique, mourut en quelques heures d'hémorragie par rupture de grossesse tubaire. Les pièces prélevées deux heures après le décès, étudiées d'après les techniques de Sauer et de Regaud, présentent déjà de fines altérations ; sans doute, dans l'ensemble, c'est le rein humain « le plus normal » que nous ayons jamais eu à examiner ; encore faut-il noter dans nombre de tubes du gonflement irrégulier de certaines cellules, partout l'état granuleux du protoplasme, parfois la vacuolisation de certains tubes intercalaires ou l'apparition de grosses granulations prenant l'hématoxyline ferrique.

Encore bien moins pouvons-nous retrouver des images « strictement normales » chez des tuberculeux cachectiques, fiévreux, souvent intoxiqués de morphine, dont le foie en particulier et les capsules surrénales sont profondément lésés et dont l'agonie a maintes fois présenté le tableau de l'asphyxie progressive.

Voici une observation où nous avons constaté les lésions minima qui nous paraissent possibles dans le rein d'un phthisique.

Obs. 1. — Vo..., âgée de 44 ans, tapissière, entre pour la première fois dans notre service le 16 décembre 1911. Elle tousse depuis plus d'un an, a déjà fait un séjour de trois mois à l'hôpital Saint-Antoine : à ce moment, déjà elle avait de la fièvre quotidienne entre 38° et 39°. Elle a fait successivement deux séjours à Brévanne.

A son entrée, l'examen clinique et radiologique nous montre des lésions diffuses du poumon gauche et une caverne au sommet du poumon droit.

Elle est fort amaigrie, ne présente aucun trouble digestif, aucun symptôme de néphrite. Pas d'albumine dans les urines; la pression est de 9,5 au Potain.

Sortie de l'hôpital Laënnec le 30 janvier 1912, elle y rentre à nouveau le 2 mai 1912 avec des signes cavitaires non douteux aux deux sommets. La température oscille entre 38° et 39°.

On constate le développement d'une masse douloureuse dans la fosse iliaque droite. Il n'y a pas d'albumine dans les urines.

Le malade meurt le 9 juin 1912.

Pendant ce dernier séjour, les épreuves d'Ambard avaient été pratiquées (cas n° X de notre précédent tableau).

Urée du sérum.	0,22
K.	0,069
Chlorures du sérum	5,70 p. 1000
Chlorures excrétés	0,65

L'examen a été pratiqué le 1^{er} juin 1912 à un moment où la malade ne prenait guère plus de nourriture.

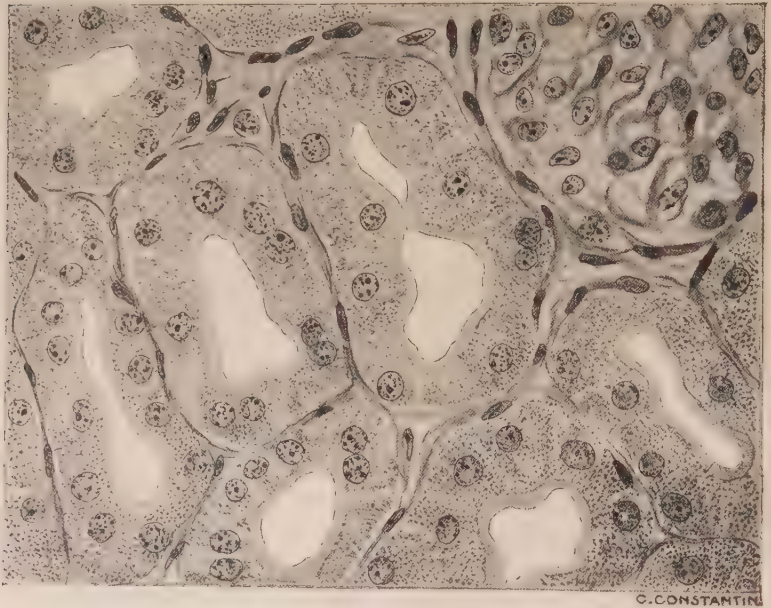


Fig. 1

L'inoculation des urines à deux cobayes avait été négative.
L'examen direct des urines avait montré l'absence de cylindres.

Un rein est prélevé 5 heures après la mort : il est petit, pèse 125 grammes, se décortique facilement, et présente hors, deux petits kystes superficiels, un aspect tout à fait normal.

Un fragment, inoculé au cobaye, ne tuberculise pas l'animal.

A l'examen histologique (fixation Van Gehuchten-Sauer), le rein (fig. 1) nous paraît présenter un aspect tout à fait normal au sens que nous avons défini : il n'y a pas d'amylose, pas d'infiltration, pas d'œdème, pas de congestion. De temps à autre, une légère réaction scléreuse se dessine autour de quelque glomérule isolé. Dans l'ensemble il n'y a pas de lésion interstitielle. Les tubes paraissent peu touchés : ils sont réguliers, ne contiennent pas de cylindre.

A un plus fort grossissement, on voit que les cellules sont peu ou pas touchées : dans certains tubes, la lumière est restée régulièrement arrondie ; la bordure en brosse est des plus nettes et paraît intacte, le noyau montre un fin dessin de chromatine, le protoplasma est le plus souvent granuleux sans différenciation plus fine ; parfois certaines cellules sont homogènes et paraissent ainsi plus lésées. Dans d'autres tubes les cellules qui gardent le même aspect cytologique sont irrégulières, certaines bombent et tendent à s'isoler ; la lumière du tube est polycyclique.

Il est très rare que l'on constate certaines cellules abrasées, ou quelque déchet cellulaire à l'intérieur du tube.

Nous avons rencontré maintes fois un aspect semblable dans des cas où l'histoire clinique était comme chez Vo..., celle d'une phtisie pulmonaire grave, sans autre complication. La disposition générale du tissu rénal est surtout à retenir, car avec des autopsies tardives, surtout l'été, nous avons parfois rencontré des reins où les cellules, transformées en masses homogènes et isolées, semblaient toutes desquamées et que nous pensons pouvoir mettre dans la même catégorie.

D'ailleurs, dans certains cas, on retrouve le même état du rein, même en présence de complications tuberculeuses d'aspect particulièrement graves. Dans un cas

(Obs. No., Ca... n° 53), il s'agissait de phénomènes pulmonaires si aigus que l'on pensa à une pneumonie, d'autant que la percussion montrait une zone lobaire de matité et que l'auscultation faisait entendre un souffle tubaire. Il n'y avait aucun phénomène de néphrite. La mort survint en 48 heures. L'autopsie montra qu'il s'agissait d'une infiltration tuberculeuse aiguë du poumon particulièrement riche en bacilles. Le rein était normal. De même (Obs. Pach., n° 77), dans un cas de méningite, survenue chez un malade en bon état jusque là, la mort survint en cinq jours. Aucun phénomène clinique de néphrite n'avait été constaté. Les reins étaient normaux. Dans ces deux cas, l'inoculation à un cobaye de fragments de rein fut négative.

On peut sur de telles coupes rencontrer des tubercules isolés des reins, et les histologistes qui ont eu la patience de les rechercher, les ont rencontrés assez fréquemment : dans un quart des cas, si l'on en croit M. Jousset.

Sans pouvoir donner de statistique, la proportion nous a paru moins forte. Nous en citerons un exemple typique dans notre observation 2.

La pathologie comparée nous a permis de reconnaître des faits du même ordre. C'est ainsi que nous avons examiné les reins d'un certain nombre de porcs tuberculeux, prélevés à l'Abattoir de la Villette.

On sait que la tuberculose du porc se manifeste surtout par des adénites cervicales parfois considérables, des tubercules du poumon et de la plèvre, moins souvent des tubercules du foie; les vétérinaires admettent

que, dans ces cas, la tuberculose est restée « locale » et ne confisquent que les viscères macroscopiquement tuberculeux; mais, lorsqu'il existe, et le cas n'est pas rare, de la tuberculose vertébrale, surtout lorsque celle-ci atteint à différentes hauteurs plusieurs vertèbres, on admet l'existence d'une infection sanguine généralisée. Or, dans aucun de ces cas, nous n'avons constaté de lésion de néphrite à proprement parler.

Voici brièvement les résultats de ces recherches. Elles ont porté sur dix-huit porcs dont voici la relation succincte. Nous décrirons ensuite d'ensemble l'état des reins, qui fut trouvé le même dans les dix-huit cas.

PORC n° 1. — Tuberculose miliaire du foie; gros ganglions caséeux médiastinaux; tubercules disséminés du poumon.

PORC n° 2. — Tuberculose intestinale et énorme tuberculose mésentérique. Tubercules caséeux du foie. Gros ganglions médiastinaux. Quelques tubercules pulmonaires.

PORC n° 3. — Tubercules du poumon. Gros ganglions sous-maxillaires médiastinaux caséeux.

PORC n° 4. — Tuberculose pleuro-pulmonaire très considérable. Ganglions cervicaux médiastinaux caséeux.

PORC n° 5. — Gros ganglions cervicaux. Quelques tubercules du poumon.

PORC n° 6. — Gros ganglions cervicaux. Tubercules du poumon et du foie.

PORC n° 7. — Gros ganglions caséeux du cou.

PORC n° 8. — Gros ganglions caséeux du cou. Quelques tubercules dans les poumons.

PORC n° 9. — Grave tuberculose généralisée; gros ganglions cervicaux médiastinaux et mésentériques. Nombreux tubercules pulmonaires et hépatiques. Un tubercule rénal (?)

PORC n° 10. — Gros ganglions tuberculeux du cou.

PORC n° 11. — Ganglions cervicaux hypertrophiés (?)
Quelques tubercules du poulmon.

PORC n° 12. — Tuberculose vertébrale atteignant 5 vertèbres
à des étages différents. Gros ganglions mésentériques. Un
gros ganglion caséux est accolé au pédicule du rein
gauche.

PORC n° 13. — Gros ganglions cervicaux. Tubercule de la
plèvre et du poulmon.

PORC n° 14. — Gros ganglions caséux.

PORC n° 15. — Nombreux tubercules de la plèvre et des
poumons.

PORC n° 16. — Gros ganglions caséux du cou. Nombreux
tubercules de la plèvre, du poulmon, du foie. Tuberculose
vertébrale atteignant 3 vertèbres.

PORC n° 17. — Gros ganglions du cou. Tuberculose verté-
brale (4 vertèbres).

PORC n° 18. — Gros ganglions caséux du cou. Tubercules
du poulmon et du foie. Tuberculose vertébrale (4 vertèbres).

Nous avons inoculé au cobaye des fragments de rein pro-
venant des porcs n°s 3, 4, 7, 9, 12 et 18. Dans aucun cas, les
animaux inoculés ne devinrent tuberculeux.

Dans aucun de ces cas, nous n'avons trouvé de lésion
de néphrite, dans l'ensemble, tous ces reins examinés
étaient normaux; souvent une cytolysé assez nette se
faisait voir, dépendant de l'heure plus ou moins tardive
des prélèvements, cytolysé qui semblait se faire plus
rapidement que dans nos autopsies humaines, d'abord
parce que les porcs sont dépouillés et ouverts et non
gardés fermés et intacts; ensuite parce que la tempéra-
ture particulièrement humide des échaudoirs (nous
avons fait ces recherches de juillet à septembre) favori-

sait sans nul doute la cadavérisation. Des examens de reins prélevés sur des animaux sains, dans les mêmes conditions nous ont montré le bien fondé de ces suppositions.

Sur 18 cas, nous avons 5 fois rencontré des tubercules isolés, envahis par la sclérose et nettement séparés par des fibres conjonctives du parenchyme voisin qui reprenait aussitôt son apparence normale.

Sans doute, le cas des animaux d'abattoir n'est pas strictement comparable aux autopsies humaines : il s'agit de bêtes d'apparence normale, parfois même magnifiques, répondant à l'état floride que certains tuberculeux présentent si longtemps. Mais le fait que les bacilles véhiculés dans certaines formes graves de ces tuberculoses, ou que les toxines supposées n'aient dans aucun cas déterminé de lésion appréciable, nous empêche d'interpréter comme « tuberculeuses » les lésions légères qui ne semblent se trouver que dans les cachexies graves et prolongées.

Les « toxines tuberculeuses », s'il en existe en circulation, ne déterminent pas dans le rein de lésion toxique indubitable. Les lésions légères que l'on y rencontre relèvent de causes trop complexes pour qu'on y puisse démêler à coup sûr leur action hypothétique. La seule lésion qui puisse être une surprise de l'examen histologique est la présence de tubercules isolés, comme à l'emporte-pièce, sans altération aucune du parenchyme avoisinant.

La présence de ces tubercules isolés n'est du reste pas sans intérêt : elle peut expliquer certaine bacillurie

ou certaine inoculation paradoxale de fragment de rein. De plus, on peut souvent constater la tendance à la sclérose de certains d'entre eux : leurs cicatrices, parfois tout à fait banales, sont sans doute à la base de certains faits décrits dans les « néphrites interstitielles tuberculeuses. » Nous les retrouverons à ce moment.

CHAPITRE IV

LA DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOÏDE

On connaît depuis longtemps les rapports qui unissent la tuberculose et la dégénérescence amyloïde : sans doute, l'amylose peut se voir dans la syphilis, dans des suppurations osseuses, au cours d'un abcès du foie. Presque toujours cependant c'est chez un tuberculeux qu'elle survient et l'on peut dire, avec Brault : « lorsqu'un malade présente à la fois des œdèmes multiples, une albuminurie forte, une diarrhée séreuse incoercible au cours d'une tuberculose pulmonaire chronique, cela équivaut à dire qu'il est atteint de dégénérescence amyloïde du rein. » Retenons surtout de ces traits essentiels, l'albuminurie intense et les œdèmes. Classiquement, leur apparition chez un tuberculeux doit faire songer à l'amylose.

Cette thèse n'a pas manqué de soulever des critiques.

M. Léon Bernard surtout s'est attaché à soutenir que « l'amylose n'est qu'une lésion contingente et inconstante parmi celles que provoque la tuberculose au

niveau du rein... ses lésions, comme les quelques symptômes qui lui répondent plus proprement font partie de la description de la néphrite épithéliale, mieux nommée hydropigène (25). » Celle-ci serait au contraire fréquente et répondrait à la plupart des cas d'albuminurie avec œdème survenant chez les tuberculeux (76).

Cette conception, que Brault a critiquée, se retrouve, plus ou moins modifiée dans les traités plus récents ⁽¹⁾ Pour M. Castaigne, il y a toujours des lésions très marquées de l'épithélium des tubes contournés : « La dégénérescence amyloïde n'est jamais isolée d'une néphrite qui n'en a pas été la cause, mais qui est due aux mêmes facteurs étiologiques. »

C'est la même idée que soutiennent MM. Chauffard et Lœderich (43) dans leur article sur les maladies des reins. Pour eux, « il n'est guère possible de séparer les processus de néphrite ou processus inflammatoires des processus purement dégénératifs tels que l'amylose. »

L'autonomie de l'amylose rénale est cependant encore défendue. MM. Brault et Courcoux (34) la soutiennent à nouveau dans une monographie toute récente : l'amylose, disent-ils, atteint d'autres organes avant le rein. Or « pour ces organes, on admet qu'elle envahit les parois vasculaires sans qu'il y ait eu au préalable en même temps le moindre processus inflammatoire. Pourquoi faire une place à part à la dégénérescence amyloïde du

(1) M. Léon Bernard, dans une communication récente, a modifié notablement ses conclusions sur ce point : il admet que l'amylose pure du rein existe, indépendamment de toute lésion de néphrite. Mais il soutient que l'amylose ne peut, à elle seule, entraîner aucun symptôme de néphrite, même lorsqu'elle est massive. C'est là un tout autre problème que nos observations d'amylose atténuée du rein ne nous permettent pas de discuter.

rein et accepter pour elle une pathogénie différente? » (p. 1355).

L'opposition est flagrante : pour les uns, c'est la lésion épithéliale qui est la règle, l'infiltration amyloïde inconstante pouvant ou non s'y surajouter ; la théorie mixte des « lésions concomitantes » admet aussi l'existence d'une néphrite épithéliale dès le début. Pour les autres l'amylose du rein se constitue au contraire en tant que lésion isolée et autonome.

Nous avons pu réunir un certain nombre d'observations de dégénérescence amyloïde ; leur étude nous a conduit à envisager d'une manière, croyons-nous, plus exacte les rapports de l'amylose et des altérations rénales ; elle nous a également permis d'isoler un mode particulier de fonctionnement du rein.

Nous n'aborderons pas dans ce chapitre la discussion de la néphrite épithéliale tuberculeuse. Nous n'envisagerons pas non plus l'amylose massive des reins ; à vrai dire, elle paraît être assez rare et nous n'en avons pas rencontré. Son intérêt pour le problème qui nous occupe est du reste médiocre : le glomérule est transformé en un bloc compact ; souvent aussi les vaisseaux droits et leurs émanations corticales sont oblitérés ; il est naturel que les lésions épithéliales, les dégénérescences variées soient alors la règle ; cliniquement, c'est le grand syndrome de rétention dont nous rappelions au début les caractéristiques telles que les formule M. Brault.

Au contraire, chez les malades que nous avons étudiés, les symptômes cliniques que l'on pouvait rap-

porter au trouble de la fonction rénale étaient toujours très peu accusés, quand ils ne manquaient pas tout à fait. Seule, l'étude systématique que nous poursuivions sur le rein des tuberculeux nous a permis d'établir un lien entre certaines anomalies constatées dans la sécrétion rénale, et les lésions constatées à l'autopsie.

Remarquons cependant, dès l'abord, que si l'amylose était légère au niveau du rein, elle avait déjà envahi beaucoup plus gravement d'autres viscères ; le foie, la rate, les capsules surrénales étaient atteints d'une dégénérescence parfois massive et presque totale, toujours très considérable. Ce sont donc les premiers troubles fonctionnels dus aux lésions initiales du rein au cours de la maladie amyloïde que nous avons étudiés.

Cette atteinte tardive du rein qui nous paraît être la règle est d'ailleurs un phénomène sur lequel on n'a pas assez insisté.

Voici d'abord trois observations où l'examen histologique put être fait dans de bonnes conditions.

Obs. 2. — M..., 25 ans, garçon livreur. La tuberculose pulmonaire a débuté à l'âge de 19 ans par de grosses hémoptysies. Après ce début violent, il semble se remettre et peut faire son métier jusqu'à l'âge de 23 ans.

A cette époque (mars 1911), à la suite de nouvelles hémoptysies, il fait un premier séjour d'un mois dans notre service. On constate des signes d'infiltration bilatérale, plus marquée à droite. L'état général est bon. On ne constate en particulier aucun symptôme de néphrite. Pas d'albumine dans les urines. Le cœur est normal. La tension artérielle est de 12 cm. 5 de Hg. au sphygmo-signal de Vaquez.

A sa sortie, le malade, se sentant amélioré, reprend son métier. Mais, en octobre 1911, il est à nouveau obligé de rentrer à Laënnec : il a beaucoup maigri, ses forces ont diminué; il s'essouffle sans cesse, tousse et crache énormément. Il s'est formé, presque sans douleur, une petite fistule au niveau du maxillaire inférieur du côté gauche. Les lésions pulmonaires ont progressé : il existe de nombreux râles humides au niveau des deux sommets. On constate de nombreux bacilles dans les crachats.

A ce moment : pas d'œdème, aucune rétention chlorurée, pas d'albumine dans les urines.

La tension est toujours à 12 cm. 5. Les selles sont régulières.

C'est en novembre seulement que la diarrhée fait son apparition.

Le malade sorti en décembre 1911 rentre dans notre service une troisième fois en avril 1912. L'état général a beaucoup empiré; l'amaigrissement est extrême, la dyspnée très marquée (32 par minute); la température oscille de 37° à 38°, 5. L'examen montre l'existence de cavernes bilatérales.

On note pour la première fois que le foie est volumineux et dépasse de 5 centimètres le rebord costal.

Il n'y a pas d'œdème. Aucun symptôme de néphrite. La tension artérielle est de 11 cm. 5 de Hg.

Un point nouveau cependant : il existe une polyurie oscillant entre 2 litres et demi et 3 litres par jour. Les urines sont claires : elles ne contiennent que quelques cylindres hyalins.

Pas de cylindres granuleux, pas d'hématies.

On ne trouve pas de bacille de Koch à l'examen direct.

Des analyses d'urine montrent une excrétion de 7 à 10 grammes de chlorures, de 20 à 25 grammes d'urée par jour.

Epreuve d'Ambard :

Urée du sérum.	0,18 p. 1000
K.	0,026

KINDBERG

donc abaissement de la constante; il y a exagération de la sécrétion uréique.

Ramené dans l'expérience au taux théorique de 14 p. 1000 le malade urinerait 10 gr. 75 de chlorures. Or le sérum en contient 4,87 p. 1.000, très au-dessous du seuil normal de 5,62 admis par Ambart et Weill : donc, abaissement du seuil de la sécrétion chlorurée et exagération de la chlorurie urinaire.

Quinze jours avant la mort, nous inoculons 40 centimètres cubes d'urine à deux cobayes, 20 centimètres cubes de sang à deux cobayes également. Aucun animal n'est devenu tuberculeux.

Le malade meurt le 13 mai 1912.

A l'autopsie. — On constate des cavernes aux deux sommets; aux bases, des lésions banales de broncho-pneumonie tuberculeuse.

Le foie jaune clair présente à la coupe un aspect chamois, moiré, brillant. Il pèse 2 kilogr. 150. La rate, — rate sagou typique, — pèse 385 grammes. Les capsules surrénales sont volumineuses.

Les reins pèsent respectivement 180 et 210 grammes. Ils sont blancs, se décortiquent facilement. La coupe montre une tranche d'aspect « glacé ».

Deux fragments de rein, prélevés avec des instrument propres, puis flambés, sont inoculés sous la peau de deux cobayes : l'un d'eux devient tuberculeux. L'autre tué deux mois après l'inoculation ne présente aucune lésion tuberculeuse.

A l'examen histologique (fixation au liquide de Van Gehuchten, au Dominici et au formol), nous trouvons une amylose massive de la rate, du foie, des surrénales, de nombreux ganglions prélevés, du corps thyroïde. Rappelons la présence de tubercules typiques dans le foie et dans la rate.

L'aspect des reins est bien particulier. L'amylose tout d'abord est légère. Limitée aux glomérules, elle y atteint une ou deux anses, rarement davantage.

Par ailleurs, les glomérules ne présentent aucune trace

d'infiltration, de sclérose, ou de congestion. Les artères paraissent indemnes. Il n'existe d'inflammation interstitielle à aucun degré.

Les tubes frappent tout d'abord par leur aspect volumineux et clair. Leur lumière souvent élargie est presque partout libre de tout contenu. Presque partout, le contour en est festonné, chaque cellule semblant se gonfler et faire une saillie nettement arrondie dans la lumière.

Si nous les examinons de plus près, nous voyons que la plupart des tubes contournés, caractérisés par leur bordure en brosse, paraissent bien conservés : certains ont un protoplasma finement granuleux, un noyau en parfait état, la lumière est régulièrement arrondie. La plupart pourtant ont une lumière à contours festonnés; le protoplasme plus clair montre des mailles allongées; la cellule toujours nette de contour, et dont la bordure en brosse persiste, fait saillie et débordé ses voisines. Cet aspect se montre à son maximum dans les cellules de la branche montante et du segment intercalaire : là, les cellules augmentées de volume semblent se presser l'une l'autre et dans les coupes moins fines leur superposition fait presque disparaître la lumière du tube : le protoplasma est fait de grosses mailles qui semblent gonflées de liquide.

C'est cet aspect si spécial que nous avons fait reproduire (fig. 2).

En outre, notons près d'une artère l'existence d'un tubercule typique, dont la cellule géante contient des bacilles. Autour du tubercule, aucune réaction du tissu rénal : les cellules reprennent aussitôt leur aspect habituel. C'est peut-être à l'existence d'un tubercule analogue qu'est due l'inoculation positive au cobaye. Car malgré de patientes recherches nous n'avons pu nulle part ailleurs retrouver de bacilles.

Obs. 3. — L..., 16 ans, typographe, entre à l'hôpital le 1^{er} avril 1912. Il a fait un séjour à l'Hôpital des Enfants

Malades où l'on a pratiqué sept injections du sérum antituberculeux de Jousset. Une huitième injection sera faite dans notre service.

Notons dans les antécédents une scarlatine à l'âge de 12 ans.

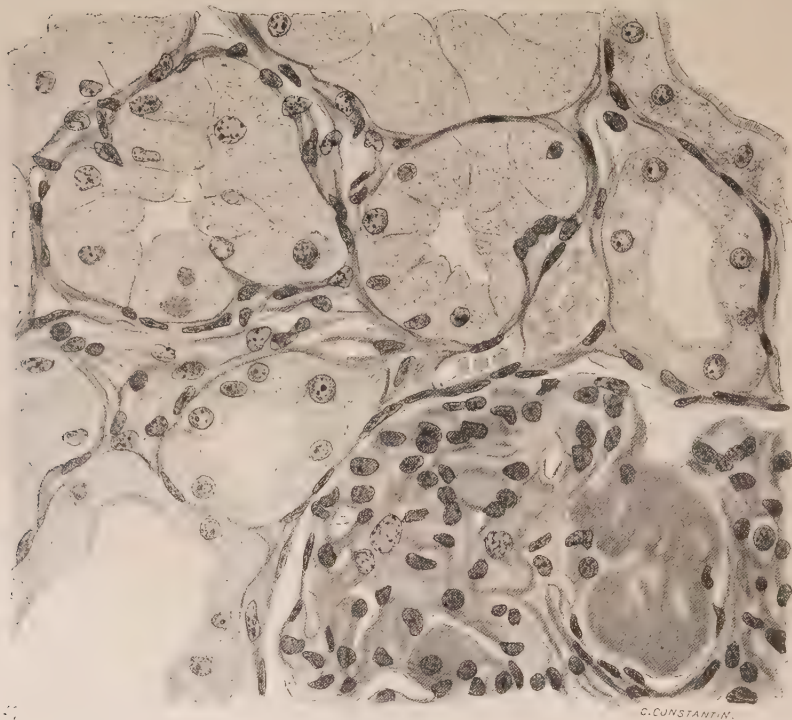


Fig. 2

Il existe à l'entrée des signes d'infiltration diffuse des deux poumons.

Pas de troubles digestifs. La pression est de 10 cm. 5 de Hg.

Aucun signe de néphrite. Pas d'œdème. Pas d'albumine dans les urines. On n'y constate ni cylindres granuleux ni bacilles de Koch par l'examen direct.

Epreuve d'Ambard :

Urée du sérum.	0,26 p. 1000
K.	0,058

donc : abaissement de la constante, exagération de la sécrétion uréique.

Chlorures du sérum	5,20 p. 1000
------------------------------	--------------

soit de 0,42 au-dessous du seuil théorique normal. L'excrétion chlorurée est cependant normale.

Le malade meurt le 27 avril. Dans les deux derniers jours, on constate un léger louche d'albumine dans les urines.

A l'autopsie. — Les poumons présentent des cavernes aux deux sommets. Dans les lobes inférieurs, autour des noyaux tuberculeux qui les infiltrent, on note des lésions apoplectiques assez étendues.

La rate et le foie pèsent respectivement 175 et 1.300 grammes et donnent les réactions macroscopiques de l'amylose.

Les reins pèsent 120 et 130 grammes. Ils sont pâles, se décortiquent facilement. La coupe montre une section d'aspect normal.

L'examen histologique confirme l'amylose généralisée du foie et de la rate.

Au rein, après coloration au violet de Paris, il nous est impossible de découvrir aucune anse amyloïde. Les tubes contournés apparaissent en bon état. L'anse montante et les tubes intercalaires présentent le même aspect clair et gonflé que nous avons décrit dans notre première observation.

Il n'y a ni congestion ni réaction interstitielle d'aucune sorte. Nous n'avons pas vu de tubercule, ni découvert de bacilles de Koch.

Obs. 4. — Angèle S..., 21 ans. La malade, après plusieurs séjours dans notre service, y rentre une dernière fois le 19 juin 1912.

Le début ne semble pas remonter au-delà de 1911. Rappelons qu'à ce moment elle a subi pendant quatre mois un traitement par la mycolysine au Dispensaire Doyen.

Dans ses trois premiers séjours à Laënnec, on n'a noté aucun symptôme de néphrite. Jamais d'albumine dans les urines (le dernier examen est de mars 1912). Pas d'œdème. Aucun symptôme anormal du côté de l'appareil circulatoire.

En juin 1912, elle nous revient avec une fièvre à grandes oscillations; elle est très amaigrie. On note des taches ardoisées sur la muqueuse buccale et sur la face interne des lèvres. La tension est à 9 cm. 5 au Vaquez. Pas d'œdème.

L'examen physique montre l'existence d'une grosse caverne du côté gauche. Le côté droit semble à peu près indemne.

La radioscopie confirme ces données et l'on discute l'opportunité d'un pneumothorax artificiel.

C'est à ce moment, qu'en examinant ses urines, on décele une grande quantité d'albumine. Le dosage en fera constater une quantité quotidienne de 3 à 4 grammes.

La diurèse oscille entre 1 litre et demi et 2 litres par jour.

L'examen direct des urines ne fait voir ni cylindres granuleux ni bacille de Koch.

On a inoculé 40 centimètres cubes à deux cobayes. Aucun animal ne devient tuberculeux. De même l'inoculation de 20 centimètres cubes de sang sous la peau du flanc de deux cobayes reste négative.

Epreuve d'Ambard :

Urée du sérum.	0,22 p. 1000
K.	0,034

(Abaissement de la constante, exagération de la sécrétion uréique).

Chlorures du sérum	5,2 p. 1000
------------------------------	-------------

(Abaissement marqué du seuil de la sécrétion chlorurée).

La malade continue de s'affaiblir, et meurt le 17 juillet 1912

dans une sorte de coma progressif, sans avoir présenté d'œdèmes.

A l'autopsie, nous constatons une énorme caverne du côté gauche avec grosse broncho-pneumonie tuberculeuse du lobe inférieur. A droite, il n'existe qu'un léger semis broncho-pneumonique récent au sommet.

L'intestin présente de nombreuses ulcérations tuberculeuses.

Le foie (1.850 grammes) et la rate (235 grammes) semblent transformés en une masse amyloïde.

Les reins pèsent 225 et 235 grammes. Ils sont blancs, luisants, comme exsangues.

L'examen histologique confirme l'amylose massive du foie, de la rate et des capsules surrénales.

Les reins dans l'ensemble donnent un aspect semblable à celui que nous avons décrit dans notre première observation.

L'irrégularité de la lumière des tubes est cependant plus marquée : les cellules ont une tendance plus marquée à s'isoler en se gonflant, tout en restant nettes de contour. On note dans nombre d'entre elles, particulièrement volumineuses, et en certains points dans des tubes entiers, la présence de grosses gouttelettes ou granulations que teinte l'orange ou l'hématoxyline ferrique. Il n'y a ni congestion ni réaction interstitielle d'aucune sorte.

L'amylose des glomérules est assez marquée. Certaines artères médullaires ont déjà leurs parois dessinées en rouge vif par le violet de Paris.

L'examen le plus minutieux ne permet de retrouver sur coupe aucun bacille de Koch.

L'inoculation de deux fragments de rein à deux cobayes reste négative.

Ces trois premières observations nous ont paru partiellement concordantes, et il est aisé de les résumer :

Dans les trois cas, il s'agit de tuberculeux cavitaires, jeunes, dont la lésion pulmonaire a évolué assez rapidement. Chez aucun d'eux on ne pouvait constater un syndrome de néphrite nettement constitué : une fois, il existait une grosse albuminurie; une fois, un léger louche d'albumine apparaît pendant l'agonie; dans le troisième, il existe une polyurie assez abondante, et c'est tout. Aucun autre symptôme révélateur d'une lésion rénale, pas d'œdème, aucun retentissement sur le système circulatoire. Or, chez ces trois sujets, nous constatons une amylose *massive* du foie, de la rate et de la surrénale.

L'amylose du foie surtout est intéressante : dans ces cas, comme dans plusieurs de ceux qu'il nous reste à citer, le parenchyme hépatique a, à la lettre, presque disparu : ce qui n'a pas été étouffé par l'infiltration amyloïde présente une dégénérescence grasseuse intense, ou des capillaires congestionnés écrasant les dernières travées.

Le rein, par contre, exempt d'amylose dans un cas, ne présente dans les deux autres qu'une dégénérescence glomérulaire discrète.

Nous avons donc là des observations de choix pour étudier les premières réactions rénales au cours de l'amylose.

Or, les trois fois, nous avons trouvé un même syndrome de sécrétion rénale : les trois fois, des images histologiques comparables.

D'une part, abaissement du coefficient azoturique d'Ambard, abaissement au-dessous du seuil normal du

taux des chlorures du sérum : il s'agit là d'un syndrome de sécrétion urinaire tout à fait spécial, exactement l'opposé de ce que l'on trouve dans les néphrites.

D'autre part, en l'absence de toute lésion congestive ou interstitielle du rein, on constate un état particulier des tubes : intégrité relative des tubes contournés, hypertrophie et aspect clair, gonflé et irrégulier des autres cellules nobles, cette lésion tendant à envahir à son tour le segment à bordure striée.

D'autres observations vinrent nous confirmer dans l'idée qu'il s'agissait là d'un phénomène général dans l'amylose. Mais si dans toutes nous avons pu retrouver le même mode de sécrétion urinaire, si dans toutes la légère amylose du rein contrastait avec l'infiltration massive du foie, de la rate et des surrénales, il convient de faire quelques réserves au point de vue histologique.

Les lésions banales, surtout lésions d'autolyse cadavérique, masquent dans plusieurs cas l'aspect que nous avons décrit; c'est surtout en nous reportant à la comparaison des deux reins prélevés dans des délais différents dans notre observation 2 que nous avons pu ranger ces cas dans la même catégorie.

Voici ces observations résumées :

Obs. 5. — Quen..., 45 ans. Malade depuis 18 mois. Double infiltration des sommets. Mort de méningite tuberculeuse.

Aucun symptôme de néphrite sauf l'albuminurie (de 1 à 3 grammes). La diurèse quotidienne varie de 500 grammes à 1 litre.

L'examen direct montre de très rares cylindres, quelques cellules (leucocytes?). Pas de bacilles de Koch.

Épreuve d'Ambard.

Urée du sérum	0,22 p. 1000
K.	0,04

Donc gros abaissement de la constante uréo-sécrétoire.

A l'autopsie. — Lésions de méningite tuberculeuse.

Grosses cavernes bilatérales aux poumons.

Le foie (1.260 grammes) et la rate (180 grammes) très amyloïdes.

Les reins pèsent 135 et 140 grammes. Taches « hortensia » au milieu de l'aspect blanc lisse de l'écorce.

Deux fragments sont inoculés à deux cobayes.

Aucun animal ne devient tuberculeux.

L'examen histologique des reins montre une amylose assez marquée des glomérules. Certaines artérioles afférentes et certaines branches médullaires sont également infiltrées.

Les tubes présentent des lésions un peu plus marquées que dans nos premières observations. [Autolyse?]. On reconnaît cependant nettement en de nombreux tubes l'aspect gonflé des tubes intermédiaires.

Il existe en outre des cicatrices scléreuses superficielles en forme de coin, dont quelques-unes présentent de nombreux noyaux.

Obs. 6. — Del..., 23 ans. Tuberculose cavitaire ayant évolué en 2 ans et demi environ. Otite moyenne droite avec paralysie faciale (le pus de l'otite contenait des bacilles de Koch).

On n'a constaté à aucun moment de symptômes de néphrite. Le malade meurt le 3 avril. Le dernier examen du 1^{er} avril n'a pas montré d'albuminurie. Pas d'œdème.

Une inoculation d'urines a été faite à deux cobayes en mars 1912, et est restée négative.

A cette époque, le coefficient d'Ambard K était de 0,043, très abaissé.

A l'autopsie : le foie (2 kilogr. 120) et la rate (400 grammes) présentent des réactions amyloïdes massives.

L'examen histologique des reins montre une amylose glomérulaire discrète. Les tubes plus ou moins gonflés sont bien conservés, malgré les conditions défavorables.

Obs. 7. — Lec., Jan..., 33 ans. Tuberculose cavitaires.

Les urines contiennent de l'albumine en notable proportion. Aucun autre symptôme de néphrite.

Ici le coefficient d'Ambard est normal : $K : 0,07$.

Les chlorures du sérum seuls sont très au-dessous de la normale : 4,97 p. 1.000. Or elle urine 6 à 7 grammes de chlorure par jour.

Le degré réfractométrique du sérum est de $49^{\circ}8$ répondant à 60 gr. 8 d'albumine (sérum dilué).

L'autopsie montre une amylose massive du foie et de la rate. La réaction macroscopique ne permet pas d'affirmer l'amylose rénale.

Les mauvaises conditions de prélèvement des pièces ne permettent pas d'examen histologique.

Obs. 8. — Duch..., 36 ans. Tuberculose cavitaires. Inoculation de sérum antituberculeux de Jousset en janvier 1912.

L'albuminurie n'apparaît qu'en mai 1912. Aucun autre symptôme de néphrite à cette époque. Un léger œdème des membres inférieurs est apparu dans les 15 derniers jours.

Epreuve d'Ambard :

Urée du sérum	0,18 p. 1000
K.	0,031 très abaissée.
Chlorures du sérum	3,67 p. 1000

L'examen des urines montre quelques cylindres hyalins ; pas d'hématies ni de cylindres granuleux ; pas de bacilles de Koch.

L'inoculation des urines au cobaye est négative.

L'autopsie montre, outre les cavernes bilatérales, un foie volumineux, 1.850 grammes et une rate de 205 grammes. Ils présentent tous deux une dégénérescence amyloïde très marquée.

Les reins pèsent 230 et 250 grammes. Deux fragments sont inoculés à deux cobayes qui meurent trop tôt pour qu'on puisse avoir un résultat.

A *l'autopsie* les lésions cellulaires sont plus nettes; malgré la cytolyse cadavérique, il semble bien ici que les épithéliums soient touchés. Il existe en outre une légère sclérose ancienne du tissu interstitiel.

L'amylose rénale est localisée à quelques anses des glomérules et quelques capillaires de la pyramide.

Obs. 9. — Mic..., 41 ans. Tuberculose cavitaire.

Entrée en août 1912 à l'hôpital, elle ne présentait aucun symptôme de néphrite.

C'est le 20 septembre que l'on note pour la première fois de l'albumine. Celle-ci variera de 0 gr. 50 à 2 grammes par jour.

Les semaines suivantes, nous vîmes s'installer un œdème des membres inférieurs qui persista jusqu'à la mort.

Au 15 octobre, l'épreuve d'Ambard donne :

Urée du sérum	0,18 p. 1000
K	0,04
Chlorures du sérum	5,32 p. 1000

La réaction de l'antigène de Debré et Paraf, l'inoculation des urines au cobaye sont négatives.

Au 1^{er} novembre, une inoculation de 20 centimètres cubes de sang est également négative.

La malade meurt le 22 novembre.

L'autopsie montre un foie (1 kilogr. 500) et une rate (230 grammes) très amyloïdes.

Les reins pèsent 130 et 140 grammes.

L'inoculation de deux fragments de rein, d'un fragment de peau et d'un fragment de muscle (faite au cours de recherches sur la dissémination bacillaire terminale des tuberculeux) reste sans résultats, les cobayes étant morts dans un laps de temps de 3 à 8 jours.

L'examen histologique montre une amylose rénale plus intense que dans les cas précédents; les lésions cellulaires sont comparables à celles de l'observation 8.

Remarquons que les deux derniers cas au point de vue clinique diffèrent un peu des précédents : l'abaissement du coefficient d'Ambard a persisté, mais il existait un certain degré de rétention chlorurée qui, cliniquement, s'est traduit par des œdèmes.

De l'ensemble de ces observations, il nous semble que nous pouvons retenir un premier fait : lorsqu'il existe une amylose viscérale intense, hépatique, splénique et surrénale, que le rein soit encore indemne (obs. 3) ou que la dégénérescence ait commencé de l'atteindre, il existe un syndrome spécial que seules les recherches préconisées par M. Widal permettent de mettre en évidence : le taux de l'urée et des chlorures du sérum est toujours très bas; or, l'excrétion est suffisante, le coefficient azoturique est abaissé, le seuil de la sécrétion des chlorures également. On serait sans doute tenté d'apprécier ces données comme démontrant la trop grande perméabilité du rein : le rein amyloïde, au moins au début, serait un rein percé. Déjà M. Bard (14) avait parlé de l'excès de perméabilité rénale dans certaines néphrites : mais il s'agissait de faits d'un autre ordre et dans lesquels la sécrétion rénale n'avait été explorée que par le bleu de méthylène.

Il nous semble cependant que ce serait là juger un peu superficiellement : la chlorurie et l'azoturie normales, contrastant avec la diminution des matériaux apportés par le sérum, il nous semble plutôt que c'est là l'indice d'un travail de concentration exagéré du rein. Et l'on pouvait se demander si, au début tout au moins, et lorsqu'il n'est pas encore trop dégénéré lui-même, le rein ne lutte pas par une hypertrophie particulière contre la dyscrasie sanguine que les lésions hépatiques commandent peut être au premier chef. Il serait en tous cas intéressant chez de tels malades de doser, suivant les conseils de MM. Chauffard et Brodin (35) l'azote résiduel, différence entre l'azote uréique et l'azote total. Il est vraisemblable que le chiffre qui l'exprime (0 gr. 10 par litre chez le sujet normal) se trouverait considérablement augmenté.

Avec cette hypothèse d'un « hyperfonctionnement rénal » cadreraient bien, nous semble-t-il, les données de l'examen histologique.

Lorsque toutes les conditions seront favorables, on aura des images analogues à notre figure 2. Remarquons qu'elle n'est pas sans rapport avec la figure 324, p. 1.200 du chapitre de MM. Brault et Courcoux, d'après la préparation d'un rein de diabétique et que ceux-ci interprètent comme une « hypertrophie vraie des cellules des tubes sécréteurs ». Elle rappela aussi certaine description d'Albarran sur l'hypertrophie rénale.

De même, et cette fois, à propos de l'amylose, MM. Brault et Courcoux figurent des tubes (p. 1353) qui rappellent de près certains aspects de notre observation 3

et qu'ils ont tendance à interpréter comme traduisant un excès de sécrétion. *En somme, ces altérations que nous décrivons au niveau des reins paraissent dépendre non de l'amylose rénale, mais des lésions massives d'amylose viscérale que nous avons trouvées.*

En tout cas nous sommes loin des lésions banales des néphrites.

Sans doute, avec le temps, d'autres causes d'altération se joindront à l'infiltration lente des vaisseaux; les tubes d'autre part seront de moins en moins aptes à la tâche exagérée qui leur incombe. Enfin, la circulation de l'organe deviendra de plus en plus défectueuse. Tout cela nous explique les lésions d'abord minimales, puis plus graves que l'on peut rencontrer.

*
**

Une contre-épreuve devait fortifier ces hypothèses : quatre fois, en effet, nous avons vu en défaut les signes cliniques ou les lésions histologiques qui nous paraissent caractériser les premières réactions rénales dans la dégénérescence amyloïde. Nous avons cru chaque fois pouvoir en trouver la raison dans des circonstances indépendantes de l'amylose.

Dans le premier cas, il s'agissait d'une néphrite chronique ancienne, d'origine indéterminée sur laquelle l'amylose vint secondairement se greffer :

Obs. 10. — V..., 48 ans. Entrée le 8 juin. Tuberculose cavitaires à début obscur.

Petits signes de brightisme depuis 4 ans et demi.

On trouve de l'albumine dans l'urine en assez grosse quantité; le foie est volumineux.

Le 4 juin 1912, une inoculation d'urines est négative.

K. 0,448

L'œdème apparaît pour la première fois en juillet 1912. Il ne fera que progresser depuis lors.

16 septembre : 8 grammes d'albumine.

K. 0,23, soit le triple du coefficient normal.
Chlorures. . . . 3,90 p. 1000

Elle urine 2 gr. 5 au lieu des 7 grammes théoriques.

Une deuxième inoculation d'urines est négative.

L'examen direct ne montre pas de bacille de Koch. On constate quelques cylindres granuleux.

Le 20 septembre, une inoculation de 20 centimètres cubes de sang reste négative.

Mort dans le coma le 8 octobre.

A l'autopsie, on constate une amylose massive du foie, de la rate et des surrénales.

Les reins présentent une amylose assez marquée des glomérules. *De plus, il existe une néphrite chronique ancienne, assez intense, étouffant en certains points les tubes.* En d'autres, comme il est banal de le voir dans le brightisme les tubes de lumière agrandie présentent un épithélium très aplati.

Dans les trois autres observations le cas est tout différent : il s'agit de lésions suraiguës des tubes coexistant avec une amylose glomérulaire ⁽¹⁾.

Nous les retrouverons dans notre dernier chapitre (obs. 24, 25 et 26).

(1) Dans les trois cas, l'examen histologique put être fait dans des conditions très favorables.

*
* *

Il nous paraît donc que dans les reins, comme le disent MM. Brault et Courcoux, « la dégénérescence amyloïde doit être considérée comme le résultat d'une altération profonde du sang tout-à-fait indépendante dans sa localisation d'une lésion inflammatoire antérieure. »

Les résultats que nous avons consignés, nous paraissent jeter quelque jour sur cette altération si spéciale et sur un mode de réaction particulier du rein :

1° Au cours de la tuberculose pulmonaire chronique, la dégénérescence amyloïde atteint le foie, la rate et les capsules surrénales avant de frapper les reins. Dans ces organes, il n'est pas rare de rencontrer une amylose massive, alors que seules quelques anses glomérulaires ou quelques artérioles des pyramides sont infiltrées de substance amyloïde.

2° A cette période, hors les cas où préexiste une lésion rénale chronique, il n'y a en général aucun symptôme clinique de néphrite. Seule, l'albuminurie ou quelquefois une polyurie anormale peuvent éveiller l'attention.

3° Chez ces malades, l'étude de la sécrétion urinaire permet de reconnaître un syndrome très particulier : le taux de l'urée, dans le sérum, est toujours très bas, celui des chlorures au-dessous du seuil de sécrétion normale ; cependant la chlorurie est suffisante, de même l'excrétion de l'urée : la constante d'Ambard est très abaissée. Nous pensons que ces signes témoignent d'une exagérée

ration du pouvoir de concentration du rein, d'une sorte d'hypersécrétion.

4° Quand les examens histologiques peuvent être faits dans de bonnes conditions, l'on constate une hypertrophie particulière des cellules des tubes corticaux qui semble la traduction histologique de l'hypersécrétion.

5° Au point de vue pratique, nous croyons que la constatation chez un tuberculeux du syndrome urologique que nous avons décrit permettra souvent de faire de façon précoce, avant « les grands œdèmes, l'albuminurie massive et la diarrhée incoercible », le diagnostic de la dégénérescence amyloïde.

CHAPITRE V

LES NÉPHRITES TUBERCULEUSES

M. Léon Bernard décrit deux grandes catégories de néphrites tuberculeuses : 1° les néphrites folliculaires, où des tubercules plus ou moins typiques, entourés d'une zone de réaction plus ou moins étendue, s'accroissent, ou tout au moins parsèment le parenchyme rénal. Autour de ces lésions, à côté des tubercules typiques on constate toute une catégorie de lésions banales, épithéliales et interstitielles qui relèvent elles aussi directement du bacille de Koch; 2° Les néphrites non folliculaires, absolument banales quant aux lésions. Ces néphrites se présenteraient sous deux aspects assez différents : 1° néphrite parenchymateuse, la plus fréquente, qui se caractérise cliniquement, par de l'albuminurie, des œdèmes et la conservation ou même l'exagération de la perméabilité rénale (recherchée par l'épreuve du bleu de méthylène), anatomiquement par l'atteinte sinon exclusive du moins prédominante de l'élément noble; 2° Néphrite interstitielle qui rentre dans le cadre du mal de Bright banal.

Pour MM. Brault et Courcoux, nous l'avons vu, rien ne permet d'admettre que le bacille de Koch puisse produire des lésions généralisées banales; la signature anatomique spécifique est la règle dans les lésions dues au bacille. « L'inoculation positive d'une portion de parenchyme rénal ne permet pas d'affirmer que toutes les lésions banales trouvées dans le rein, infiltrats leucocytaires, dégénérescence épithéliale, etc., sont provoquées par l'action du bacille tuberculeux ou de ses toxines adhérentes ».

L'opposition est flagrante, et il nous faut examiner de près les arguments apportés de part et d'autre dans cette discussion. Il ne nous paraît pas néanmoins que la question soit toujours très bien posée, et nous croyons que bien souvent il existe quelque imprécision, voire de l'amphibologie dans les termes employés et ce sont les mots plus que les faits eux-mêmes qui entraînent certaines conclusions.

A lire certaines publications, il semblerait que le problème soit exclusivement et très étroitement histologique: le tubercule est-il toujours la signature histologique d'une lésion bacillaire?

Si la question est ainsi posée, les partisans des néphrites tuberculeuses ont d'emblée gain de cause. Mais si l'on peut admettre que le bacille de Koch peut créer certaines lésions non folliculaires, et en apparence banales, cela suffit-il pour pouvoir identifier son action à celles des toxines diffusibles, des poisons exo ou endogènes, pour admettre que le bacille de Koch « peut créer toutes les variétés de néphrite? » (Gougerot).

On peut accepter l'existence de néphrites, à lésions tuberculeuses *atypiques* sans bouleverser aucune des notions acquises sur le bacille de Koch. Nous savons en effet que si le tubercule classique représente la lésion bacillaire la plus fréquente, elle n'est pas la seule : il existe des tubercules atypiques, soit que la cellule géante, soit que la couronne épithélioïde fasse défaut; on peut ne trouver qu'un nodule lymphoïde ou épithélioïde avec ou sans nécrose centrale; les réactions environnantes, parfois nulles, parfois intenses sont d'ordre congestif nécrotique ou diapédétique; souvent le tubercule est le siège d'une sclérose précoce, parfois nettement localisée au point primitif, parfois rayonnante; parfois aussi la réaction leucocytaire s'étend irrégulièrement, peut suivre les capillaires avoisinants et ce mode de lésions diffusées et non diffuses nous a paru assez fréquent. Toutes ces lésions, sur de nombreuses coupes, pourront donner un aspect absolument banal, mais une étude plus approfondie montrera toujours la lésion centrale, souvent typique, à laquelle se rattachent les réactions interstitielles ou parenchymateuses que nous venons d'énumérer.

Toujours nous retrouvons le même mode d'action si nettement établi à l'heure actuelle : le bacille de Koch agit in loco, par des poisons adhérents; la lésion centrale due à ces toxines peut-elle ou non être tout-à-fait banale? Nous aurons à examiner ce point, mais en tout cas, nous sommes loin des lésions que peut créer un poison diffusible. Le bacille agit au point où il se fixe, il ne lèse point comme une toxine mêlée au sang les

cellules que baigne celui-ci : les lésions parenchymateuses généralisées ne seront donc point son fait : apporté par la circulation, il se développera dans le tissu cellulaire provoquant d'abord une réaction surtout interstitielle. Sans doute nous savons que surtout au niveau du rein, il ne faut pas prendre à la lettre les termes de néphrite interstitielle et parenchymateuse; il nous paraît néanmoins qu'en admettant le mode d'action classique du bacille de Koch on doit lui imputer plus facilement, parmi les lésions banales qui sont à discuter, par exemple certaines cicatrices fibreuses plutôt que telle dégénération des tubuli.

Il nous semble donc qu'*a priori* les notions habituelles sur la tuberculose permettent d'admettre non seulement les néphrites strictement folliculaires, mais d'autres formes où le tubercule n'apparaîtra plus : sans doute, on ne peut de l'examen de quelques coupes, conclure à l'absence de tubercules dans tout le rein : mais le fait que dans des coupes, prises au hasard, on ne découvre pas de tubercules typiques, garde toute sa valeur.

Donc, le bacille de Koch peut — rarement sans doute, mais certainement, — créer des lésions qui ne sont pas strictement spécifiques : peut-on en conclure qu'il est un agent banal, à soupçonner en présence d'une néphrite quelconque, d'un mal de Bright vulgaire? Prenons garde que le problème n'est plus le même. Il ne s'agit plus de savoir si au point où s'est fixé le bacille de Koch se développera un tubercule ou une réaction locale sans aucune spécificité, mais si les bacilles de

Koch véhiculés dans le sang peuvent agir sur les éléments nobles à la façon d'un toxique diffusible, en l'espèce par exemple du nitrate d'urane mis sous la peau d'un animal en expérience. Diffusion plus ou moins marquée des lésions autour du point où s'est fixé le bacille, ou lésion diffuse d'emblée à tout un parenchyme, malgré la similitude des termes, ce sont là choses toutes différentes. Mais si l'on ne s'en méfie, les mots se substituent l'un à l'autre, les deux conceptions bien qu'éloignées se confondent, et de *lésion non folliculaire ou atypique à action pathologique banale* le pas est vite franchi.

Aussi bien, les partisans de la « tuberculose inflammatoire » n'invoquent-ils pas la seule action du bacille : malgré la critique des théories toxiques que nous aurons à reprendre tout à l'heure, ils incriminent de vagues poisons solubles ou encore, avec Holst (67), parlent de « Stoffwechselprodukte » du bacille de Koch. Aussi bien cette généralisation échappe-t-elle quelque peu à la discussion précise. M. Rist (98), en particulier, à propos du rein, a montré qu'il était ainsi vraiment trop facile de tout expliquer; M. Léon Bernard (26), dans la même discussion, a protesté contre les méthodes « d'analogies » et de « comparaisons ».

Néanmoins, et sans vouloir avec M. Poncet que le brightisme ressortisse souvent à la tuberculose, M. Léon Bernard admet que la néphrite « généralisée » parenchymateuse est relativement fréquente chez les tuberculeux, qu'elle répond dans la majorité des cas au tableau clinique attribué à l'amylose. C'est cette thèse fondamentale qu'il nous faut tout d'abord examiner.

*
* *

La théorie de la néphrite tuberculeuse repose sur trois ordres d'arguments :

1° La critique des théories toxiques, des néphrites « tuberculiniques. »

2° Des arguments cliniques et anatomo-pathologiques.

3° Des arguments expérimentaux.

Nous allons les passer en revue brièvement.

I. — Les néphrites tuberculiniques.

C'est M. Chauffard (42) qui en 1891 à propos d'une observation, fort intéressante, développa cette idée que les néphrites banales des tuberculeux étaient dues à la tuberculine diffusible : la néphrite tuberculinique s'opposait ainsi à la tuberculose ulcéro-caséuse du rein. Dans son observation, le malade, après une première injection de 1 milligr. et demi de tuberculine présenta une albuminurie massive de 20 grammes, par la suite on vit après chaque injection le taux de l'albumine remonter régulièrement. Il reçut ainsi 44 milligrammes de tuberculine en l'espace de deux mois environ. Le malade fut revu un an après dans un état déplorable : les urines contenaient 36 grammes d'albumine par litre. A l'autopsie on constata une « glomérulo-néphrite » diffuse avec une grosse dégénérescence amyloïde.

M. Chauffard rapprochait ce cas d'une observation de Burkhardt (36) où le sujet, atteint de lupus, exempt de lésion pulmonaire cliniquement appréciable, mourut

de néphrite suraiguë après avoir reçu, en l'espace de cinq jours, 2 centigrammes et demi de tuberculine.

Il faut d'ailleurs reconnaître qu'à cette époque de tels faits devaient paraître frappants.

L'action de la tuberculine semblait comparable à celle de toxines mieux étudiées comme la toxine diphtérique par exemple.

Il était tout naturel de penser que les lésions qu'elle provoque étaient de même ordre. Aussi, l'hypothèse de M. Chauffard paraissait-elle tout-à-fait logique.

Pourtant, la théorie des néphrites tuberculiniques ne tarda pas à être battue en brèche. M. Brault montra que la dégénérescence amyloïde constatée chez le malade de M. Chauffard ne permettait pas d'y voir un cas de « néphrite » banale. D'autre part, l'expérimentation ne parvenait pas à reproduire les lésions humaines; les premières expériences, celles de Grancher, Martin et Ledoux-Lebard, celles de Dujardin-Beaumetz et Dubief ne furent pas faites avec la tuberculine pure; Carrière (39) s'en servit, mais malgré des doses vraiment formidables, ne put obtenir que des lésions légères sans aucun rapport avec celles des phtisiques; voulant utiliser les poisons diffusibles vrais du bacille de Koch, Ramond et Hulot (96) utilisèrent le procédé de Nocard des cultures en sac de collodion : ils n'obtinrent que des résultats médiocres; de même Léon Bernard, Salomon, de même Gougerot quand ils reprirent ces expériences. Expérimentalement, il semble donc que l'échec ait été complet; d'ailleurs, comme le faisait remarquer M. Jousset « les émissions toxiques abondantes,

nécessaires à la nécrose aiguë des cellules, sont peu vraisemblables avec le bacille de Koch... »

Il nous paraît néanmoins que la théorie des poisons diffusibles peut encore avoir sa valeur. Sans doute, il est difficile de démontrer que des émissions lentes de tuberculine à dose infinitésimale puissent entraîner des lésions rénales aussi marquées que les néphrites des phtisiques. Mais qui ne voit qu'aucune des expériences négatives que nous venons de citer n'est valable à l'heure actuelle? Les travaux de Von Pirquet, toutes les études relatives à l'anaphylaxie ont bouleversé nos notions sur ce sujet : la tuberculine n'est pas un poison de première inoculation, elle est sans action sur l'animal neuf, comme sur l'enfant indemne de tuberculose, et Hamburger (65), dans des recherches sur lesquelles nous aurons à revenir, a pu, sans provoquer aucune réaction clinique, injecter à une enfant de 12 ans, à cuti-réaction négative, *un gramme* de tuberculine brute. Il est curieux de voir que M. Chauffard a entrevu la sensibilisation du tuberculeux pour la tuberculine : constatant que les lésions expérimentales n'approchaient pas l'intensité des réactions obtenues chez son malade ou celui de Buckhardt, il écrivait «... mais notre malade était tuberculeux et pouvait par cela seul avoir déjà un épithélium rénal en état d'imminence morbide... »

Nous croyons que l'état allergique du tuberculeux vis-à-vis du bacille de Koch et de ses toxines, joué un rôle capital dans la genèse des lésions viscérales des phtisiques, et, en particulier, de nombreuses néphrites. Nous examinerons ce point dans nos derniers chapitres.

Mais si l'on peut obtenir des néphrites aiguës tuberculeuses dans ces conditions spéciales, il ne nous paraît pas en effet démontré que la tuberculine puisse être invoquée pour expliquer les néphrites chroniques qu'a surtout en vue M. Léon Bernard. C'est bien l'action du bacille de Koch lui-même qu'il faut à leur propos étudier dans le rein.

II. — Arguments cliniques et anatomo-pathologiques.

Si l'on étudie les observations qui constituent le bilan des « néphrites tuberculeuses » on est surpris de voir combien sont fragiles souvent les preuves qui étayent ce diagnostic. D'autre part dans bien des cas on voit se produire la confusion dont nous parlions au début de ce chapitre entre lésions atypiques et lésions banales. Sans doute, comme nous le verrons, la tuberculose peut provoquer des lésions rénales qu'un syndrome de rétention traduira en clinique : il est curieux de voir que de telles observations, qui ne sont pas rares et dont nous donnerons plusieurs exemples, ne semblent pas avoir attiré l'attention. Les « néphrites banales » que l'on a publiées ne nous paraissent pas entraîner la conviction.

La forme la plus souvent citée, et que l'on tend à considérer comme caractéristique de la tuberculose est la néphrite parenchymateuse ou épithéliale; sans doute à l'heure actuelle M. Léon Bernard l'appelle-t-il néphrite hydropigène, et sur ce terrain purement clinique nous

serons heureux de nous retrouver d'accord avec lui et de confirmer que la *tuberculose peut constituer un syndrome de rétention chlorurée*. Mais dans la description primitive qu'avec M. Landouzy il en a donnée en 1901 (76) c'est bien une forme *anatomo-clinique* qu'il avait en vue. C'est d'ailleurs ainsi que la néphrite parenchymateuse des tuberculeux a été comprise et admise par nombre d'auteurs.

Il ne nous paraît pas pourtant qu'elle soit définitivement démontrée. Sa description repose essentiellement sur l'observation d'une femme de 34 ans, restée malade à la suite d'une fièvre typhoïde, syphilitique (hémiplegie à 30 ans guérie par le traitement mercuriel) et tuberculeuse. Elle présente de l'œdème, puis une anasarque généralisée. L'épreuve du bleu de méthylène, le calcul de la diurèse moléculaire montrèrent un schéma d'imperméabilité. A l'autopsie, rappelons surtout les lésions rénales : les reins pesaient 230 et 210 grammes ; l'examen histologique montra une néphrite épithéliale pure « les lésions sont localisées au tube contourné ; leur épithélium présente diverses variétés de dégénérescence ; les glomérules apparaissent rares sur les coupes et peu ou pas modifiés, il n'existe pas de lésion du tissu interstitiel ».

Les autres observations du mémoire ne contiennent pas d'examen anatomo-pathologique : dans la deuxième « seules, disent les auteurs, nos connaissances antérieures nous faisaient penser à la tuberculose » ; les quatre dernières ont trait à des tuberculeux albuminuriques et œdémateux chez lesquels la perméabilité au bleu était normale ou exagérée.

Dans aucune de ces observations nous ne trouvons de recherche de bacille de Koch dans les urines ou sur les coupes, dans aucune il n'est fait mention d'inoculation d'urine ou de fragment de rein. M. Brault (33) pouvait à juste titre pour les quatre derniers cas invoquer une amylose dont la fréquence lui était connue. Quant à la première observation, elle reste bien obscure : aucun argument de laboratoire n'étaye le diagnostic ; l'argument de la coïncidence clinique (néphrite et tuberculose) est d'autant plus insuffisant que le passé pathologique de la malade est particulièrement chargé ; quant à la description histologique, elle méritait il nous semble, une plus ample discussion.

Pour notre part nous n'avons retrouvé de lésions de cet ordre, essentiellement localisées à l'élément noble, que dans des syndromes terminaux, évoluant de manière aiguë ou suraiguë, syndromes sur lesquels nous aurons à revenir. Comme nous le verrons du reste les observations de néphrite tuberculeuse que l'on a publiées par la suite ne répondent pas à ce type épithélial pur. Sans doute cette distinction strictement histologique n'a plus grande raison d'être à l'heure actuelle ; mais ce terme de « néphrite épithéliale » a peut être contribué à obscurcir les idées sur la tuberculose du rein.

Retenons — et c'est ainsi que M. Léon Bernard l'entend dans ses dernières publications, — que la néphrite hydropigène des tuberculeux répond à des lésions banales, généralisées, prédominant sur l'épithélium des tubuli.

Quelques observations sont venues se joindre à celles

de MM. Landouzy et Léon Bernard : elles apportent des arguments de valeur différente. Nous allons les énumérer rapidement.

Dans l'observation de MM. Labbé et Castaigne (75), seules la réaction à l'injection de tuberculine et la recherche des bacilles de Koch dans les crachats firent faire le diagnostic. Dans le cas de MM. Courmont et Cade (46), il y a une inoculation positive d'un fragment de rein du cobaye; mais les lésions, autant qu'on en peut juger, car un seul fragment fut examiné, sont bien différentes : lésions de néphrite mixte, où les auteurs relatent la « tendance aux nodules »; c'est là un mode de lésions que nous avons rencontré également; en multipliant les examens l'on retrouve d'ailleurs le plus souvent des follicules incontestables. De même ordre est l'observation de MM. Jousset et Troisier (72), où les auteurs décrivent des îlots de lésions complexes sur tissu sain, avec des formations nodulaires occupant le centre des îlots malades, ils ont rencontré d'ailleurs un nodule tuberculeux typique. Enfin le cas de MM. Joltrain et Laroche (68) est relatif lui aussi à une néphrite mixte : sa nature tuberculeuse, un formolage préalable ayant rendu l'inoculation au cobaye impossible, repose sur la découverte de « un bacille de Koch sur une lame, deux sur une autre » dans le culot de digestion par l'antiformine-ligroïne d'un fragment de rein. Nous croyons que les causes d'erreur dues à la méthode, surtout lorsqu'elle s'applique à un tissu formolé, enlèvent de sa valeur démonstrative à cette intéressante observation.

D'autre part quelques observations de néphrite interstitielle ont été signalés. Les cas de Heyn, souvent cités ont trait à une forme bien particulière de lésions fibreuses cicatricielles; il y aurait souvent constaté des bacilles; nous avons déjà montré combien sa technique était sujette à caution; nous admettons cependant volontiers la nature tuberculeuse de ces lésions qui n'ont d'ailleurs que de fort lointaines analogies avec le mal de Bright banal. Dans l'observation de Gallavardin et Rebattu (56), les lésions s'éloignent encore davantage du type habituel : il s'agit de kystes volumineux à contenu mastic dont la nature tuberculeuse n'apparaît pas du reste incontestable.

Les observations de MM. Moulonguet et Courtellemont ne nous semblent pas non plus convaincantes : la première a trait à une malade morte d'urémie et à l'autopsie de laquelle on constata d'un côté une tuberculose rénale ulcéreuse chirurgicale, de l'autre une néphrite chronique banale que seule la coïncidence fait regarder comme tuberculeuse.

Dans la seconde observation, à l'autopsie d'une femme, amenée à l'hôpital dans le coma, morte d'hémorragie cérébrale, on trouva les deux reins atteints de néphrite et de dégénérescence amyloïde.

Un seul des deux reins contenait un petit tubercule caséifié unique et nettement isolé. Nous avons cité une observation analogue d'association de Brightisme et d'amylose dans notre précédent chapitre. Il ne nous a pas paru pour cela que la néphrite chronique fût tuberculeuse. Quant aux cas de Devic et Rieux (49) de Thiro-

loise et Jacob (114) ils ne sont rattachés à la tuberculose qu'en raison de la vraisemblance clinique. « Il semble bien *malgré tout*, disent ces derniers auteurs, qu'il faille rattacher à la tuberculose les lésions rénales constatées... »

Restent les constatations de M. Jousset (71) qui nous paraissent plus importantes. Dans son mémoire intitulé « rein et bacille de Koch » il a publié sept observations de valeur inégale : dans la première, où seul fut pratiqué un examen macroscopique, l'inoculation d'un fragment de rein fut négative. Dans la seconde, le microscope ne montra que peu de lésions, mais l'inoculation du parenchyme fut positive. Même succès dans l'observation 3 relative à un cas de rétention chlorurée et rétinite albuminurique, où l'on constata des lésions interstitielles chroniques avec congestion, et légère dégénérescence amyloïde : l'inoculation des urines avait été positive : « l'autopsie ne montra aucune lésion pulmonaire ou viscérale » ; il faut reconnaître que surtout en présence de l'amylose rénale de plus amples détails seraient nécessaires. Dans l'observation 4 où l'inoculation du rein est également positive il s'agit de maladie amyloïde, chez un tuberculeux. L'observation 5 est relative à un cas de pneumonie caséuse où la bacillémie in vivo avait pu être démontrée ; il n'existait qu'une légère albuminurie : sur les coupes des reins, très altérés et très congestionnés on put voir des bacilles dans quelques tubes.

L'observation 6 est tout à fait comparable : il s'agissait de phthisie galopante avec bacillémie constatée in

vivo. Ici encore grosses lésions des tubes où l'on constate des bacilles de même que dans les artères droites : un rein fut *lavé* par dix litres d'eau : un fragment inoculé ne tuberculisa pas le cobaye; au contraire l'inoculation d'un fragment du rein non lavé fut positive.

Dans un septième cas il s'agit d'une néphrite chronique banale; il existait une pleurésie à bacille de Koch; à l'autopsie l'inoculation d'un fragment de rein et d'un fragment de rate fut positive.

Nous pouvons d'emblée écarter les observations 5 et 6 : elles nous semblent des exemples frappants des syndromes aigus terminaux que nous étudierons dans nos derniers chapitres.

Restent les observations (2, 3, 4, et 7) où l'inoculation des urines et d'un fragment de rein est positive. Il nous faut rechercher quelle est la valeur démonstrative de ces épreuves.

La fréquence de la bacillurie chez les tuberculeux pulmonaires, en dehors des lésions tuberculeuses de la vessie et des voies génitales, a été diversement estimée. Sans parler de la statistique de Fournier et Beaufumé (54) qui ne se méfiant pas des bacilles acido-résistants trouvèrent directement du bacille de Koch dans cent pour cent des cas, on connaît le travail fondamental de Fullerton et Hillier (53) qui opérant correctement trouvèrent 6 fois de la bacillurie alors qu'à l'autopsie ils ne constatèrent pas de lésion rénale; de même, la bacillurie, indice de bacillémie, serait assez fréquente pour M. Jousset. Par contre, MM. Léon Bernard et Salomon (22) ne trouvèrent dans l'urine des bacilles qu'une

fois sur dix-sept; MM. Bezançon et Philibert (30), sans donner de statistique, concluent à la rareté de la bacillurie : ils distinguent la recherche directe qui pour réussir demande la présence de bacilles assez nombreux et serait presque toujours symptomatique d'une lésion génito-urinaire et l'inoculation, plus sensible, et qui par là même n'aurait pas la même valeur symptomatique.

M. Widal dans la discussion qui suivit ces deux rapports montra que toutes ces recherches et les siennes propres permettaient d'affirmer l'extrême rareté de la bacillurie tuberculeuse dans la phthisie pulmonaire, si l'on excepte les formes aiguës. Plus récemment chez l'enfant M. Nobécourt (87), recherchant la bacillurie par l'inoculation, n'avait un résultat positif que chez 3 malades sur 37 : un cas de tuberculose rénale, un cas de tuberculose caverneuse, un cas de granulie avec réaction méningée.

Il semble donc que l'inoculation positive au cobaye, lorsque les urines sont prélevées correctement, soit un argument de valeur en faveur d'une lésion tuberculeuse des reins.

C'est du reste l'opinion que nous confirme le tableau ci-joint où nous n'avons fait figurer que les cas où en même temps que l'inoculation d'urine nous avons pratiqué durant la vie une inoculation de sang, ou après la mort l'inoculation de fragments de rein et d'autres organes, au cours des recherches que nous mentionnons plus loin. Sur 24 cas, les inoculations de rein concordèrent dix fois avec les inoculations positives des urines, sept fois avec les inoculations négatives. Les autres cas

TABLEAU I

Noms	Inoculation d'urine	Réaction de l'antigène	INOCULATION					Observations - Diagnostic
			de sang	de rein	du caillot cardiaque	de peau	de muscle	
Coyb	—	+		++				Néphrite folliculaire.
Cl. Lagr.	+	+		— +				Néphrite folliculaire.
Jouo	+			— —				Congestion rénale Cf. obs. n° 30
Sig	—			— —				Amylose pure.
Vill.....	—							
	++	+						Amylose et néphrite chronique.
	—	—			—	—	—	
Mie Lem..	++	+		0 0		0	0	
Mik	— —	+		++	+	+	+	Dissémination bacillaire terminale.
Broch	+	+	++	+	+	+	+	Granulie.
Bodr	+	+	— —	+		—	—	Granulie.
Lesn	++	+	— —	+	+	+	+	Syndrome aigu terminal.
Laluc.....	++	+						
	+	+		+				Tubercules du rein.
Rich	0	+	— —	0 +				Dissémination terminale.
Barb	+	+		0 0		+	+	id.
Roz	—	+		— —		—	—	Amylose.
Gaut	+	+						
	+	+		0 +		+	—	Lésions tuberculeuses et néphrite ancienne. *
Huign	—	—	— —					
		+	++	— —	+	+	—	Décharge bacillémique Cf. obs. n° 28
Lég	++	+	— —	++	+	+	+	Syndrome terminal.Endocardite tub.
Lar	—		— —	—				Néphrite banale.
Grat.....	—	—		— —				id.
Vant Gev..	+			+ —				Néphrite folliculaire.
Maur.....	—		— —	— +				Amylose. Un tubercule rénal.
Lev	— —			— —				Amylose.
Duch	— —			— —				id.
Bloq.....	— —			— —				id.

méritent d'être examinés : dans le cas Vill, l'inoculation positive ne se produisit qu'une fois entre deux séries d'inoculations négatives, qui, elles, concordent avec les résultats de l'autopsie ; le cas Jouv. est plus complexe (Cf. notre dernier chapitre obs. n° 30), nous croyons néanmoins que la bacillurie constatée quelques jours avant la mort répondait bien, en un certain sens, à une réaction aiguë tuberculeuse du rein. Dans trois autres cas Coyb, Mill, Rich, l'inoculation négative des urines fut contredite à l'autopsie. Remarquons à ce propos que dans nombre de cas (20 fois) nous avons pratiqué la réaction de l'antigène de Debrè-Paraf (48) : or, cette réaction, en contradiction dans ces trois cas avec l'inoculation des urines, s'est montrée les trois fois plus précise que cette dernière. De même dans le cas Huig, sur lequel nous aurons à revenir longuement (obs. n° 28) elle fut le témoin presque immédiat d'une décharge bacillémique particulièrement aiguë. Dans l'ensemble, elle nous est apparue comme d'une fidélité très grande. Le seul cas Rozé nous la montre en contradiction avec les autres recherches : il s'agissait d'amylose chez un tuberculeux cavitaire. D'ailleurs dans d'autres cas, chez des malades encore vivants à l'heure actuelle, elle nous a semblé particulièrement délicate: chez Mont (Cf. Obs. n° 29), au cours d'une poussée passagère, l'inoculation ne tuberculise qu'un cobaye sur deux (nous avons inoculé le culot de 60 centimètres cubes d'urines), la réaction de l'antigène était positive, en même temps que l'inoculation de sang; de même dans une autre observation de syndrome hydropigène. Enfin, dans un autre cas, relatif

à une grosse albuminurie avec oligurie, tandis que l'inoculation était négative, la réaction de l'antigène était positive, or, à ce moment, l'inoculation de 10 centimètres cubes de sang tubéculisait le cobaye.

De ces recherches, nous pouvons conclure que l'inoculation des urines au cobaye, comme la réaction de l'antigène, permet de reconnaître la présence du bacille de Koch au niveau du rein. Mais il faut se rappeler qu'il peut se produire des décharges bacillémiques passagères qui entraîneront parfois une bacillurie passagère elle aussi. Une inoculation positive unique, une réaction de l'antigène une fois positive ne sont pas *à elles seules* un argument suffisant pour affirmer la nature tuberculeuse des lésions banales constatées dans le rein des phtisiques ¹ :

Nous étions amenés, d'autre part, à nous demander quelle valeur il convient d'attribuer à l'inoculation au cobaye d'un fragment de rein prélevé à l'autopsie. Nous l'avons recherchée au cours d'une série d'autopsies et sans choisir les sujets (6).

Nous avons donc systématiquement, outre les fragments de rein qui nous intéressaient directement, inoculé des fragments d'origine variée, d'apparence saine

(1) Au cours de décharges bacillémiques analogues à celles que nous étudions dans notre dernier chapitre, une réaction positive pourrait fort bien se concevoir sans qu'il y ait bacillurie à proprement parler. En effet, certains auteurs ont pensé que le sérum des phtisiques possédait un pouvoir lytique vis-à-vis des bacilles; dans ce cas, les bacilles étant lysés comme dans l'expérience fondamentale de M. Nicolle sur le bacille diphtérique, ce serait de la *substance antigène* et non de l'antigène figuré qui passerait dans les urines. Nous reconnaissons d'ailleurs que nos recherches ne concordent pas avec cette hypothèse. Nous avons en particulier, dans plusieurs cas où la réaction était positive dans les urines, recherché la réaction dans le sérum, toujours en vain.

et de structure en réalité normale : peau, muscle, hypophyse ; nous y avons joint souvent l'inoculation du caillot intracardiaque. Accessoirement, nous avons pu être amenés à inoculer quelque autre organe.

Dans des recherches de ce genre, la technique est de toute importance, car des fautes de technique pouvaient expliquer certains résultats paradoxaux.

Voici les règles que nous avons suivies : nous avons toujours pratiqué nos inoculations au cobaye sous la peau du ventre. En ce point, la peau se détache aisément du tissu cellulaire sous-cutané et permet, avec un minime traumatisme, et en allant très vite, d'insérer sous le derme des fragments assez volumineux.

La rapidité même de cette petite opération la rend inoffensive : les décès précoces relativement nombreux que nous relatons ne peuvent être mis sur le compte d'un accident. D'autre part, le développement du chancre au lieu d'inoculation, la constatation de gros ganglions caséeux correspondants, permettent seuls une certitude complète.

Les fragments de rein, de peau et de muscle, dans la plupart des cas, ont pu être prélevés de la façon la plus favorable : *très vite après le décès, en dehors de la salle d'autopsie*, donc sans contact possible avec des débris d'autopsie voisine ; ou avec des instruments souillés, nous les prélevions avec des instruments stériles apportés du laboratoire et les fragments étaient emportés dans des compresses stériles.

Pour la peau et le muscle, nous flambions encore la surface et des morceaux avant de les inoculer. Les seg-

ments de peau ont, en général, été prélevés sur la face antérieure d'un des deux bras. Les muscles inoculés ont été : le biceps (12 fois), la masse lombaire (6 fois) le droit antérieur de l'abdomen (2 fois); pour le rein — suivant la technique indiquée par M. Jousset — un assez gros fragment prélevé était passé dans la flamme d'un Bunsen, et avec des ciseaux propres nous en découpons la partie centrale qui seule était inoculée.

Pour l'hypophyse nous enlevions en bloc à l'autopsie la selle turcique, et c'est au laboratoire seulement qu'avec les précautions nécessaires nous extrayions l'organe, dont nous flambions la surface avant de l'inoculer.

Pour le cœur, l'organe était extrait entier et sa surface lavée sous un filet d'eau. Avec des ciseaux propres nous incisions la paroi du ventricule gauche et une pince stérile allait prendre le caillot blanc qu'elle déposait sur une compresse.

Le tableau-ci-joint donne le détail des inoculations effectuées. Le signe + indique les inoculations positives (chancre typique et généralisation tuberculeuse); le signe — les inoculations négatives; le signe O les cas où les cobayes sont morts dans un délai moindre de 15 jours et où l'on ne peut affirmer aucun résultat.

Nous avons pratiqué, se rapportant à 24 autopsies, 110 inoculations qui se décomposent comme suit :

40	fragments de rein
20	— de peau
20	— de muscle
11	hypophyses
14	caillots cardiaques
2	caillots de phlébite fémorale

TABLEAU II. — Fragments inoculés.

Observations.	Rein	Peau	Muscle	Hypo- physe	Sang du cœur	Phlé- bite	Epiphyse fémorale	Végéta- tion endoc.	Surré- nale
Guid...	+	+	+	0	+				
Dol...	+	+	0	+	+				
Dut...	0 —								
Bo....	+	+	+	0					
Vil....	— —	—	—	—					
Mic....	+	+	0	+	0	+	+		
Po....	— —	—	—	—					
Mich...	0 0	0	0						
Broch..	+	+	+	+	+				
Bodr...	+	+	—	0					
Les....	+	+	+	+	0	+	—		
Ri.....	+	+	+		0				
Boug ..	0	+	+		+				
Rich...	+	0			0				
May...	+	+			0				
Hegv...	+	0							
Ram...	0	+	+	0	+				
Le Boul.	0	+	0	—	+				
Henr...	+	+	+	+	+	+			0
Fesch..	+	0	+	0					
Tru....	+	0	—	0					
Gaut...	+	—	+	—					
Barb...	—	0	+	+	+				
Lég....	+	0	+	+	+			+	
INOCULATIONS									
Posit...	21	14	11	3	11	1	1	1	
Négat..	7	4	3	3	0	1			
S.résul.	12	2	6	5	3				1
Totaux.	40	20	20	11	14	2	1	1	1

(1) Ne figurent sur ce tableau que les inoculations effectuées en série pour toutes les autopsies indistinctement faites en l'espace de deux mois.

- 1 fragment d'épiphyse fémorale
- 1 — de surrénale
- 1 — d'une végétation endocardique.

Sur ces 110 inoculations 63 (57 p. 100) ont été positives, 18 négatives. Vingt-neuf fois les cobayes moururent dans des délais trop rapides pour qu'on pût établir s'ils étaient ou non tuberculisés; le fait est intéressant à relever, car sauf pour le caillot du cœur et l'hypophyse (8 fois sur 29) il s'agissait de pièces prélevées assez tôt pour que les poisons cadavériques n'aient pas eu le temps de se développer.

Soulignons surtout la toxicité spéciale de l'hypophyse et des surrénales. On connaît par ailleurs la toxicité particulière du poumon.

Il nous reste 81 inoculations : Sur ce chiffre 63, soit 77,7 p. 100, sont positives.

Remarquons en particulier que sur 14 fois où le caillot du cœur fut inoculé, — hors les trois cas où les animaux moururent rapidement — nous eûmes 11 fois une inoculation positive.

De ces recherches, une première conclusion ressort : l'inoculation positive d'un fragment d'organe isolé prélevé à l'autopsie d'un sujet mort de tuberculose pulmonaire chronique ne suffit pas pour qu'on puisse attribuer à la tuberculose les lésions banales que l'on y peut constater. Par exemple si l'on constate une néphrite chronique de type banal à l'autopsie d'un tuberculeux, il ne suffit pas que l'inoculation au cobaye soit positive pour qu'on puisse en faire une néphrite tuberculeuse.

Ici, et plus encore que pour le bacillurie, le résultat positif demandera à être interprété; il nous faudra tenir compte de l'inoculation des urines, de la réaction de l'antigène, surtout des lésions histologiques mêmes que la présence du bacille pourrait expliquer.

Sans doute dans certaines observations, où l'on ne mentionne pas d'autre lésion tuberculeuse, l'argument est de première valeur : remarquons seulement que ces observations sont exceptionnelles, telle l'observation 3 de M. Jousset qui est malheureusement un peu sobre de détails.

La concordance des inoculations d'urine et de rein peut paraître un argument péremptoire. Encore faudrait-il faire des réserves sur l'existence de lésions terminales comme celles que nous étudierons dans nos derniers chapitres.

En résumé la constatation d'une bacillurie tuberculeuse, le fait qu'un fragment de rein tuberculise le cobaye, s'ils sont des arguments *nécessaires* — sauf constatation du bacille *dans* les lésions — pour affirmer la nature tuberculeuse d'une néphrite banale, ne nous semblent pas en eux-mêmes *suffisants*.

Du reste, la notion d'une néphrite tuberculeuse, diffuse d'emblée, d'allure toxique, à lésions surtout épithéliales, ne repose sur aucune de ces recherches. Nous ne pouvons l'admettre en nous basant sur de simples coïncidences cliniques.

Nous verrons d'ailleurs que *cliniquement*, et sur ce point nous ne pouvons suivre M. Brault, la tuberculose peut réaliser une véritable néphrite, néphrite dont les

lésions sont presque toujours caractéristiques, et dont nous espérons apporter la démonstration.

III. — Recherches expérimentales.

Nous avons vu, que les poisons diffusibles du bacille de Koch n'ont pas permis de reproduire des lésions comparables aux lésions humaines. « Difficiles à isoler, quasi impossibles à obtenir dans l'état où ils existent et agissent dans l'organisme humain ». (L. Bernard et Salomon) leur action sur l'animal neuf est minime.

Les expériences ont donc porté sur le bacille de Koch plus ou moins modifié, et sur ses poisons adhérents. Ce sont surtout MM. L. Bernard et Salomon (18) qui dans une série de mémoires ont étudié leur action.

Ils se sont servis des extraits chloroformique et éthéré préparés suivant la technique d'Auclair; l'extrait onctueux ainsi obtenu était émulsionné à l'aide d'une goutte de sérum physiologique. Le tout était injecté en plein parenchyme rénal.

Sans doute on pourrait objecter que cette technique s'écarte singulièrement des procédés naturels de tuberculisation du rein et que l'injection brutale, après opération, dans un organe aussi petit que le rein du lapin ou plus encore celui du cobaye, d'une dose relativement grande de poison comporte peut-être quelques causes d'erreur.

Néanmoins, dans l'ensemble, les résultats obtenus sont concordants, et les considérant comme acquis, nous

n'avons pas recommencé ces expériences. Mais nous ne croyons pas qu'elles suffisent pour justifier les conclusions de leurs auteurs.

Avec l'extrait chloroformique, l'on obtient toujours des lésions strictement localisées ; le plus souvent, elles présentent un caractère nettement spécifique, elles peuvent entraîner plus tard la formation de cicatrices scléreuses : « Le parenchyme voisin, de même que le rein opposé, reste toujours normal. » (p. 888).

Les lésions obtenues avec l'éthérobacilline s'écartent davantage du type folliculaire : au point inoculé se développe une nécrose cellulaire assez spéciale ; des nappes de cellules épithéloïdes, puis lymphoïdes, dessinent tout autour les nodules caractéristiques. Une seule fois M. Bernard a constaté une cellule géante (fait paradoxal avec l'éthérobacilline). Le centre nécrosé subit le plus souvent la dégénérescence caséeuse et l'abcès ainsi constitué peut s'ouvrir à la surface de l'organe. De plus, M. Léon Bernard a fréquemment noté de petits nodules lymphocytiques superficiels, éparpillés dans toute la glande. Ils seraient la preuve que l'éthérobacilline injectée en un point peut étendre d'emblée son action à toute l'écorce du rein. Nous pensons qu'il s'agit d'une diffusion capillaire des particules injectées, produisant aux points où elles s'arrêtent des nodules atypiques : d'ailleurs, M. Bernard les a constatés même dans les cas où, en dehors de la réaction strictement locale, l'épithélium des tubuli était demeuré indemne.

Nous avons donc le droit, nous semble-t-il, de conclure de ces expériences : avec les poisons d'Auclair

introduits directement dans le parenchyme rénal, on obtient le plus souvent des lésions spécifiques; toujours la lésion se cantonne au point inoculé; cependant l'extrait éthéré a tendance à faire « tache d'huile »; les conditions d'introduction, le fait que l'extrait éthéré s'émulsionne bien plus facilement que l'extrait chloroformique jouent peut-être un rôle important dans cette différence d'action.

En tous cas, les réactions cellulaires, toujours minimales, ne nous paraissent guère comparables aux données de l'anatomie pathologique humaine, à moins de supposer une imprégnation massive totale de tout l'organe.

Nous n'avons pas refait ces expériences bien conduites. Nous avons tenté de provoquer des lésions rénales par injection intracardiaque soit de chloroforme et d'éthero bacilline, soit d'extrait xylolé qui nous fut obligeamment donné par le D^r Armand Delille. Nous n'avons rien obtenu de net ni avec la chloroforme bacilline (2 lapins), ni avec l'extrait xylolé (2 lapins). Avec l'extrait éthéré, dont sans doute l'émulsion est moins fine, nous avons eu un résultat nul chez un lapin, des lésions d'infarctus chez deux autres animaux.

Dans une autre série d'expériences, MM. Léon Bernard et Salomon ont étudié les lésions rénales provoquées par le bacille tuberculeux.

Leurs expériences ont porté sur le lapin et le chien : par inoculation par voie artérielle ils ont obtenu la tuberculisation plus ou moins massive du rein. Par voie veineuse, les résultats sont plus variables : un lapin ne présente que quelques tubercules rénaux, sans lésions

épithéliales. Un autre, réinoculé trois fois, ne présente aucune lésion de l'épithélium des tubuli : on constate simplement dans certains compartiments de l'écorce une infiltration embryonnaire autour de quelques vaisseaux et s'irradiant en étoile autour du nodule central : la figure 1 du mémoire montre bien le caractère local de ces lésions.

Un autre animal, préparé par une injection de cantharidine, présenta des nodules épithélioïdes à bacille de Koch.

De même par la voie sous-cutanée ou intrapéritonéale l'on obtient des nodules plus ou moins atypiques. En particulier dans l'expérience IX (une figure reproduit un nodule avec de nombreux bacilles de Koch) les tubes ne présentent de modifications ni de leur paroi, ni de leur lumière. Chez deux cobayes il se développa une sclérose précoce, d'apparence banale. Notons cependant que ce sont là deux cas isolés dans une série de nombreuses expériences et que, dans leurs recherches critiques sur la tuberculine, les mêmes auteurs rejettent à bon droit deux expériences où ils constatèrent également une sclérose rénale : « la lésion, disent-ils, ne pouvait être attribuée au poison et devait procéder d'une origine ancienne et inconnue. »

Toutes ces expériences nous paraissent donc concorder avec les notions que nous défendions au début de ce chapitre : lorsque par ses poisons adhérents le bacille de Koch provoque des lésions atypiques, celles-ci, surtout interstitielles, gardent un caractère très local. Les lésions diffuses banales, d'ordre toxique, n'ont pu

être reproduites par leur inoculation. A l'heure actuelle, du reste, l'action des poisons diffusibles apparaît médiocre.

Quant aux expériences citées par M. Léon Bernard et Gougerot (23) dans leur rapport sur la pathogénie

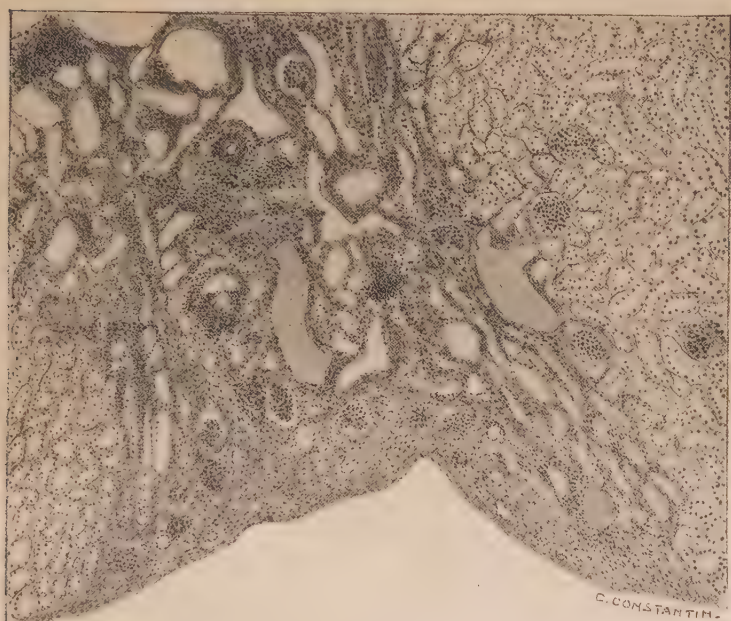


Fig. 3.

des lésions non folliculaires de la tuberculose, elles ne nous paraissent pas de nature à entraîner d'autres conclusions : se servant de cultures atténuées ils ont provoqué dans le rein des lésions presque toujours nodulaires. Les cas où les lésions banales semblent généralisées sont rares et demanderaient une description un peu plus détaillée. Là encore, on a

pratiqué l'injection directe de culture dans le rein.

Dans les nombreuses expériences où nous avons inoculé des bacilles humains ou bovins au lapin, par voie cardiaque, veineuse, ou sous-cutanée (15 animaux) nous n'avons jamais obtenu que des tubercules plus ou moins typiques.

Chez certains animaux, la réaction scléreuse périfolliculaire apparaît particulièrement nette et précoce. Chez un animal (lapin 13) nous avons constaté la lésion que nous avons fait représenter (figure 3). Il convient de la comparer avec la figure 7 de notre observation 19 : c'est le même aspect atypique d'un tubercule en voie de cicatrisation : c'est la même lésion triangulaire corticale, plus ou moins analogue à celle que Heyn a décrite et que nous avons fréquemment retrouvée. Notons la présence de tubes kystiques et l'aspect normal des tubes immédiatement adjacents à la lésion. L'examen après coloration par le Ziehl a montré de rares bacilles de Koch.

*
* *

L'origine tuberculeuse des néphrites banales, surtout épithéliales, nous paraît donc loin d'être démontrée : les observations cliniques, comme les recherches expérimentales permettent de conclure que si le bacille de Koch peut créer des lésions atypiques variées, celles-ci n'en restent pas moins des lésions locales, dont l'aspect est le plus souvent caractéristique.

Nous retrouverons ces différents types d'altération en examinant les différents cas de néphrite que nous avons pu étudier chez les tuberculeux de notre service.

Voici tout d'abord deux observations où les lésions

rénales, malgré les coïncidences cliniques, ne ressortissent certainement pas à la tuberculose.

Obs. 44. — Lar., 43 ans. Entre dans notre service le 19 octobre 1911.

Dans ses antécédents, nous notons une fièvre typhoïde à l'âge de 10 ans, un chancre syphilitique mal soigné à l'âge de 20 ans; enfin en 1900 une pleurésie sérofibrineuse, qui fut ponctionnée à plusieurs reprises. Le malade est un éthylique impénitent.

Les premiers symptômes de tuberculose pulmonaire ne remontent pas au-delà de 1906. Il eut, en 1910, de nombreuses hémoptysies.

A son entrée, on constate des signes non douteux d'infiltration bilatérale (matité, pectoriloquie aphone, souffle inspiratoire, râles humides après la toux). Il a une expectoration très abondante, où l'on constate la présence de nombreux bacilles.

A cette époque, aucun signe de néphrite; pas d'albumine dans les urines; le cœur mesure 7 centimètres sur 5. La pression artérielle est de 12 cm. 5 de Hg.

Bientôt, la dyspnée devint intense. En même temps, l'œdème se montra aux membres inférieurs. On observa une augmentation de la matité cardiaque, qui, le 3 décembre, atteignit 16 centimètres sur 10.

L'œdème augmenta rapidement : le malade qui ne pesait que 55 kilogrammes, à son entrée à l'hôpital, pesait 68 kilogrammes le 14 décembre. L'auscultation des poumons faisait entendre des râles humides sur toute la hauteur du thorax. On constata de l'albumine dans les urines.

Le malade mis au régime déchloruré, s'améliora rapidement; son poids descendit jusqu'à 57 kilogrammes le 3 janvier. En février 1912, il n'y avait plus d'albumine dans les urines. La dilatation cardiaque persistait, la matité mesurant toujours 10 cm. 5 sur 16.

Au mois d'avril, il se fit à nouveau une brusque aggravation ; la dyspnée devint incessante. Malgré théobromine, digitaline, régime déchloruré, les œdèmes se développèrent rapidement ; le poids remontait à 69 kilogrammes. Des signes non douteux d'ascite apparaissaient. L'auscultation cardiaque faisait entendre un souffle systolique. Il existait un incontestable reflux hépato-jugulaire ; on ne constata pendant cette dernière période qu'un louche d'albumine intermittent dans les urines.

Le malade mourut le 18 avril 1912.

Nous avons pratiqué, le 12 avril, les examens suivants :

Dans les urines, on constate de nombreux cylindres granuleux, quelques globules rouges. Nous ne trouvons pas de bacille de Koch à l'examen direct. L'inoculation des urines à deux cobayes est négative.

Epreuves d'Ambard :

Urée du sérum	0,85
K	0,40
Chlorures du sérum.	6,70 p. 1000

Malgré cet excès considérable de 1 gr. 08 sur le seuil, il n'urine pour ainsi dire pas de chlorures (0 gr. 90).

A l'autopsie, on note une tuberculose scléro-caséuse étendue aux deux lobes supérieurs du poumon.

Le cœur est volumineux, les deux cavités ventriculaires sont hypertrophiées et dilatées, surtout à droite.

Le foie — foie muscade typique — pèse 1.450 grammes. Les reins pèsent respectivement 110 et 115 grammes ; ils se décortiquent facilement, leur surface est lobée, semée de granulations très nombreuses.

Il existait une ascite très abondante.

Un fragment de rein inoculé au cobaye ne tuberculise pas l'animal.

L'examen histologique montre l'existence d'une néphrite interstitielle diffuse ; de nombreux glomérules ne sont plus

représentés que par des plaques de tissu fibreux; dans les zones où la sclérose est au maximum, les tubes étouffés et atrophiés se laissent malaisément reconnaître. Il existe de plus une congestion très intense des capillaires allant en certains points jusqu'à l'hémorragie. Il n'y a pas de dégénérescence amyloïde. La date tardive de l'autopsie ne permet pas de juger de l'état de l'épithélium.

Le foie présente les lésions typiques du foie cardiaque.

Obs. 12. — Grat..., âgée de 29 ans, entre pour la première fois dans le service le 1^{er} mars 1911.

Elle aurait eu une pleurésie à l'âge de 18 ans, toussé depuis 5 à 6 ans. Elle a fait un séjour de huit mois au sanatorium de Villepinte. En janvier 1911, elle va consulter au dispensaire Doyen où on lui fait onze injections de mycolysine. Son état s'aggrave rapidement et elle se décide à entrer à l'hôpital Laënnec.

La malade, très petite, est très cyanosée, très dyspnéique.

Il existe des signes cliniques et radiologiques d'une grosse caverne au sommet gauche et d'une infiltration diffuse du poumon droit.

Aucun symptôme de néphrite. Pas d'albuminurie. La pression artérielle est de 15 centimètres de Hg.

Elle part à Brévannes le 25 avril.

Elle rentre à nouveau dans le service le 15 mars 1912.

On constate les mêmes signes pulmonaires. Le cœur est dilaté, le pouls filiforme bat à 138, la pression artérielle est tombée à 10 centimètres de Hg. On constate de l'albumine dans les urines. Pas d'œdème.

C'est seulement en juin qu'apparut un léger œdème des membres inférieurs.

L'état s'aggrava du reste rapidement; la dyspnée devint intense; les symptômes d'asthénie cardiaque s'accrochèrent, la pression artérielle tomba à 6 cm. 5 de Hg. au Vaquez.

Il se développa une éruption purpurique sur les bras, les membres inférieurs, et sur le nez.

Elle mourut le 9 juillet 1912.

Divers examens avaient été pratiqués :

Epreuves d'Ambard (20 mai) :

Urée du sérum	0,47 p. 1000
K	0,09
Chlorures du sérum	5,70 p. 1000

Elle n'urine que 0 gr. 15 au lieu de 1 gramme.

Dans l'ensemble le syndrome de la rétention rénale est à peine ébauché.

Le degré réfractométrique du sérum est de 54°1, répondant à 70 grammes d'albumine par litre, taux à peu près normal.

L'examen direct des urines montre des cylindres granuleux, des globules rouges; la recherche du bacille de Koch est négative.

La réaction de l'antigène est négative.

L'inoculation du sédiment urinaire à un cobaye est négative.

A l'autopsie, on constate une énorme caverne au poumon gauche, des spélonques plus petites du côté droit.

La rate, scléreuse, non amyloïde, pèse 95 grammes.

Le foie, très gras, non amyloïde, pèse 1.400 grammes.

Les reins pèsent respectivement 90 et 95 grammes; ils sont rouges, se décortiquent difficilement, sont rayés de cicatrices.

L'inoculation de fragments de rein à deux cobayes reste négative.

L'examen histologique montre une néphrite interstitielle de moyenne intensité, diffuse, sans infiltration, sans nodules. Les tubes sont relativement en bon état (les reins ont été prélevés 14 heures après la mort).

Dans ces deux dernières observations nous avons vu évoluer des accidents cardio-rénaux chez deux tuberculeux pulmonaires cavitaires.

Dans les deux cas, l'inoculation des urines comme celle de fragments de rein est restée négative. Rien ne nous permet d'attribuer au bacille de Koch les lésions interstitielles banales que le rein présentait.

Les observations suivantes sont des cas de néphrite folliculaire typique :

Obs. 43. — Coyb..., 18 ans, entre dans notre service le 13 mai 1912.

Il a exercé le métier de mécanicien de 12 à 16 ans. Mais des douleurs lombaires incessantes, quelques troubles de la marche, de l'amaigrissement, une croissante faiblesse le forcèrent alors de changer de métier. Il se fit dactylographe.

À ce moment, la scoliose dorsale congénitale (?) s'accentua singulièrement, la marche devint difficile : il se courbait en avant, perdait l'équilibre. On fit le diagnostic de mal de Pott et on tenta de lui faire un corset plâtré qui ne put tenir plus de quinze jours.

De cette époque, datent également les premiers symptômes de tuberculose pulmonaire.

Notons en outre dans ses antécédents l'existence de végétations adénoïdes et d'angines à répétition. L'amygdale gauche a été enlevée : l'amygdale droite est énorme, dévie la luette et empêche le malade de respirer.

Enfin, depuis 1909, il a présenté, séparées par des intervalles de temps irréguliers, six crises épileptiformes.

A son entrée, nous constatons tout d'abord l'existence de cavernes pulmonaires bilatérales. Ses crachats contiennent de nombreux bacilles de Koch.

Il existe des symptômes de néphrite : œdème des membres inférieurs, albuminurie. La matité cardiaque est de 11 sur 12 centimètres. Rien d'anormal à l'auscultation du cœur. La pression artérielle est de 8 au Vaquez.

Il existe un mal de Pott des trois dernières vertèbres dor-

sales : cyphoscoliose, raideur, douleur à la pression, exagération des réflexes rotuliens, etc. On ne sent pas d'abcès.

L'état du malade ne fit que s'aggraver; l'œdème en particulier devint considérable, en même temps que le taux des

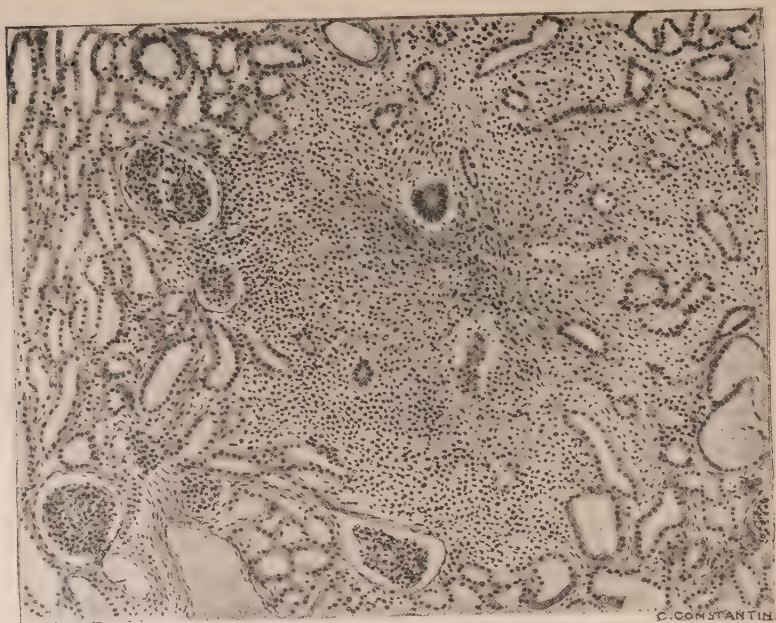


Fig. 4

urines tombait de 5 à 400 grammes; l'albumine oscillait entre 1 gr. 50 et 2 grammes par litre.

Les épreuves d'Ambard faites le 12 juin donnèrent les résultats suivants :

Urée du sérum	0,47
K.	0,12
Chlorures de sérum.	6,12

Malgré ce chiffre considérable, il n'urine que 2 grammes par jour.

L'examen des urines montre des cylindres granuleux, des hématies, de nombreux leucocytes.

L'inoculation des urines est positive. La réaction de l'antigène est positive également.

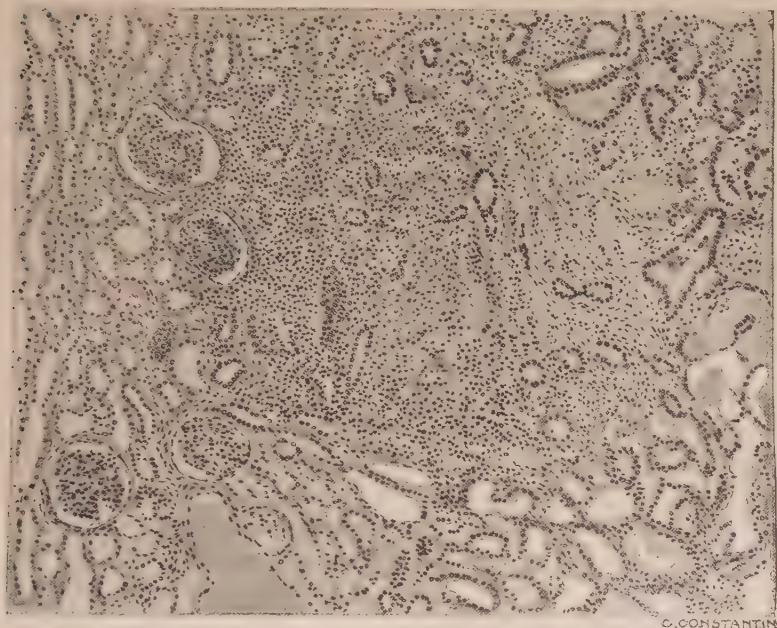


Fig. 5

A l'autopsie, on constate aux poumons de grosses cavernes bilatérales. Il existait un abcès froid volumineux -des dernières vertèbres dorsales.

Les reins, prélevés dix heures après la mort, pèsent 140 et 155 grammes. La capsule s'enlève aisément. L'écorce est épaissie, irrégulière d'aspect, de nombreux points plus clairs tranchant sur le fond déjà blanc.

Deux fragments sont inoculés à deux cobayes qui deviennent tuberculeux.

A l'examen histologique, on constate dans les reins une sclérose lâche, infiltrée du tissu interstitiel. On voit aisément que ces lésions rayonnent autour de masses centrales, où l'infiltration atteint son maximum. Dans quelques-unes, il existe des zones de nécrose amorphe (caséification?) Dans d'autres, le tubercule typique apparaît. D'ailleurs, toutes les transitions existent entre ces différents aspects, et les figures 4 et 5 se rapportent à un même point, mais à deux dixièmes de millimètre de distance; dans l'une, l'on reconnaît facilement une cellule géante, quelques cellules épithélioïdes, et une couronne d'infiltration lymphocytaire : le follicule est constitué; dans l'autre, examinée isolément, on ferait le diagnostic de lésion non folliculaire. On conçoit facilement que si les figures typiques deviennent rares, et si on ne multiplie pas les examens, on puisse interpréter faussement de pareilles lésions. Remarquons que tous ces tubercules, — follicules typiques ou nodules d'infiltration banale — ont une tendance précoce et très marquée à la sclérose. On y trouve de nombreux bacilles de Koch. Dans l'ensemble, les tubes sont relativement peu touchés. Il n'existe pas de dégénérescence amyloïde.

Le foie, congestionné, à travées respectées, est littéralement criblé de tubercules qui, comme au rein, présentent une précoce évolution vers la sclérose.

Obs. 14. — Cl... Lagr..., 29 ans, entre dans notre service le 11 avril 1912.

La tuberculose, de marche rapide, ne semble pas remonter au-delà d'un an. Il est très faible, très amaigri. L'examen clinique et radiologique des poumons montre l'existence à gauche d'une grosse caverne, à droite d'une infiltration diffuse. A son entrée, ses urines ne contiennent pas d'albumine.

Celle-ci apparut dès les premiers jours de mai. Nous vîmes en même temps se développer un œdème considérable des

membres inférieurs et un épanchement ascitique assez abondant.

Les symptômes s'aggravèrent rapidement, et le malade mourut le 22 juillet, avec une anasarque généralisée.

Les épreuves d'Ambard avaient été effectuées le 21 juin :

Urée du sérum	0,24 p. 1000
K	0,17
Chlorures du sérum.	5,85 p. 1000

L'excrétion chlorurée est à peu près nulle.

L'examen des urines montra de nombreux leucocytes et hématies, des cylindres granuleux. L'inoculation au cobaye fut positive.

Les reins purent être prélevés 4 heures après la mort. Ils pèsent respectivement 140 et 145 grammes. Ils sont congestionnés; la capsule s'enlève facilement. On croit voir macroscopiquement des tubercules corticaux.

A l'examen histologique, on constate une légère sclérose interstitielle. Les tubes paraissent peu touchés. Il existe de nombreux tubercules juxtaglomérulaires, contenant des bacilles de Koch. A côté des tubercules typiques, on peut étudier de fréquents nodules atypiques. Il n'y a pas de dégénérescence amyloïde.

Les bacilles sont particulièrement nombreux : en particulier, au centre d'un tubercule jeune, on peut reconnaître un glomérule dont les anses contiennent de véritables nids de bacilles.

L'inoculation au cobaye d'un fragment de rein a tuberculisé l'animal.

En dépit de son caractère sommaire, et malgré la présence d'une dégénérescence amyloïde assez marquée, nous joindrions volontiers cette observation aux deux précédentes;

Obs. 15. — Mor..., 33 ans, ancien chauffeur de la marine, entre dans notre service le 7 mai 1911.

Sa tuberculose pulmonaire semble remonter à 1903. Depuis un an, son état s'est progressivement aggravé : amaigrissement très marqué, dyspnée intense, abondante expectoration, hémoptysies. Depuis cinq à six mois, il a de l'œdème des membres inférieurs. On aurait déjà constaté à cette époque de l'albumine dans l'urine.

Le malade est dans un état d'affaissement extrême ; il reste prostré sur son lit sans pouvoir se lever. Pourtant sa température est normale et oscille autour de 37°. Il présente des signes non douteux de cavernes bilatérales.

Les urines contiennent une grosse quantité d'albumine.

La recherche du coefficient d'Ambard donne :

Urée du sérum	0,42 p. 1000
K	0,14

Le malade meurt le 14 mai 1911.

A l'autopsie, le poumon droit présente trois étages de grosses cavernes superposées ; le poumon gauche présente au lobe supérieur une caverne de dimensions moyennes.

Le foie (1.800 grammes) et la rate (180 grammes) sont le siège d'une dégénérescence amyloïde massive.

Les reins sont blancs, la substance corticale est épaissie ; ils pèsent 180 et 190 grammes.

A l'examen histologique, on constate deux ordres de lésions : 1° une amylose assez marquée des artères droites et des glomérules ; 2° une légère réaction interstitielle : les fibres conjonctives semblent s'irradier autour de nodules lymphocytiques, juxta-glomérulaires ou vasculaires qui parsèment l'écorce ; certains se prolongent en trainées autour des capillaires. Nous n'avons pas rencontré de follicule typique. Dans un nodule nous avons coloré un bacille de Koch incontestable.

Les cellules des tubuli, autant que l'autopsie tardive permet d'en juger, sont relativement conservées.

Dans ces trois observations, tubercules typiques, nodules atypiques sont reliés les uns aux autres par de multiples formes de transition. De même, dans les réactions interstitielles péri-tuberculeuses, l'on trouve tous les passages entre la simple sclérose in loco du follicule qui aboutit à la cicatrice punctiforme ou linéaire, et les réactions « étoilées » qui, se poursuivant au long des capillaires, peuvent donner un aspect banal sur certaines coupes. Appelons enfin l'attention sur un aspect particulier de « fausse cellule géante » dû à la persistance de cellules tubulaires, plus ou moins nécrosées au sein d'un infiltrat leucocytaire.

Du même ordre que ces « néphrites folliculaires » sont les lésions rénales que l'on peut étudier dans les cas de granulie terminale : mêmes tubercules plus ou moins typiques, mêmes réactions périnodulaires ; seule la rapidité de l'évolution empêche la sclérose de se développer.

Les deux observations suivantes nous paraissent tout à fait comparables à l'observation 13.

Obs. 16. — Bro., âgé de 39 ans, entre dans notre service le 27 juin 1912.

Le malade a commencé de tousser il y a un an environ.

Depuis, son état a rapidement empiré : dyspnée, expectoration abondante, hémoptysies, amaigrissement.

Notons dans ses antécédents un chancre syphilitique contracté à l'âge de 25 ans. Il a été soigné il y a deux ans par deux injections de 606 pour une éruption thoracique qui disparut rapidement sans laisser de traces.

A l'examen du thorax, on constate des signes non douteux de cavernes des deux sommets, l'examen radioscopique confirme ce diagnostic.

A ce moment, la pression artérielle est de 11 au Vaquez ; il n'y a pas d'œdème, pas d'albumine dans les urines.

Le malade sorti de l'hôpital le 5 août, y rentre à nouveau le 19 septembre.

A cette date, on retrouve des deux côtés la matité à la percussion des sommets, un souffle amphorique, du gargouillement.

Il n'y a pas d'œdème, pas d'albumine dans les urines. L'œdème des membres inférieurs apparaît le 23 octobre ; on ne constate d'albumine dans les urines que le 18 novembre.

Pendant cette période, l'état général s'aggrave, le malade reste confiné au lit ; la dyspnée augmente ; l'auscultation des poumons fait entendre du gargouillement dans toute la hauteur du thorax.

Les œdèmes gagnent les cuisses, les lombes et se généralisent.

Le malade meurt le 23 novembre dans un coma progressif.

Le 20 novembre, nous avons pratiqué une série de recherches.

Les urines contiennent une forte proportion d'albumine (2 grammes au tube d'Esbach).

A l'examen direct on voit, de nombreux globules rouges, des leucocytes, des cylindres granuleux.

L'inoculation du culot des urines à deux cobayes est positive.

La réaction de l'antigène est positive.

L'inoculation de 20 centimètres cubes de sang à deux cobayes tuberculise les deux animaux.

Epreuve d'Ambard :

Urée du sérum	0,46 p. 1000
K	0,13

A l'autopsie, on constate une péritonite tuberculeuse ; il existe un semis de granulations sur l'intestin, le mésentère et tout le péritoine. L'épiploon est adhérent au péritoine pariétal, et farci de granulations. Les ganglions mésentériques sont volumineux, infiltrés de tubercules, non caséux. Au niveau du cæcum il existe une grosse tuberculose ulcéro-caséuse.

L'examen du thorax montre d'énormes ganglions inter-trachéo-bronchiques, criblés de tubercules, non caséux.

A droite, le poumon est occupé dans ses lobes supérieur et moyen par de petites cavernes autour desquelles on distingue, dans les tractus pulmonaires persistants, un semis récent de granulations. Le lobe inférieur est le siège d'une congestion très intense.

Le poumon gauche présente des lésions du même ordre.

La rate, très adhérente, pèse 340 grammes et montre à la coupe de nombreuses granulations.

Le foie pèse 2 kilogr. 120. Il y a une périhépatite très marquée ; la surface est bosselée de petites granulations. Le parenchyme apparaît gras à la coupe.

Les surrénales, volumineuses, présentent de nombreuses nodosités corticales.

Les reins pèsent 185 et 190 grammes. Il existe de petits tubercules superficiels. A la coupe, sur le parenchyme violacé, apparaissent de nombreux petits points d'un blanc jaunâtre.

Nous avons pratiqué une série d'inoculations d'organes. Des fragments de rein, un fragment de peau, un fragment de muscle, une portion du caillot sanguin intra-cardiaque tuberculisent les cobayes auxquels ils sont inoculés.

A l'examen histologique, les coupes de rein apparaissent criblées de tubercules, le plus souvent typiques, avec des cellules géantes particulièrement volumineuses dans lesquelles on distingue des bacilles. Par endroits plusieurs tubercules ont fusionné, et constituent une masse volumineuse à dégénérescence caséuse centrale. Dans le reste du parenchyme, outre une sclérose légère généralisée, des lésions tubulaires

assez marquées et une congestion très intense, on note de fréquents nodules lymphocytiques juxta-glumérulaires. Il n'y a pas de dégénérescence amyloïde.

La rate extrêmement congestionnée, est criblée de tubercules, de même que le foie en dégénérescence graisseuse, et les surrénales, où une réaction interstitielle chronique très marquée atrophie la corticale.

Obs. 17. — B..., 25 ans, entre dans notre service le 9 octobre 1912.

Le malade, ancien garçon de laboratoire au Sanatorium d'Angicourt, ne fait pas remonter le début des accidents actuels au delà de trois mois. Notons pourtant qu'en 1909, il eut une pleurésie gauche ponctionnée à l'hôpital Lariboisière, et quelques mois après une ascite qui fut diagnostiquée tuberculeuse et guérit après une seule ponction de cinq litres environ.

C'est à la suite de ces incidents qu'il aurait été admis à Angicourt où il resta 11 mois. Après ce séjour, il se sentit tout à fait guéri, se fixa aux environs du sanatorium où il venait chaque jour travailler au laboratoire.

Depuis le 20 septembre, son état aurait brusquement empiré et il aurait maigri de 5 kilogrammes.

A son entrée, on constate des signes d'infiltration pulmonaire bilatérale (matité des deux sommets, râles humides que l'on entend jusqu'à la moitié inférieure du poumon).

La fièvre est intense, à grandes oscillations.

La pression artérielle de 9 cm. 5 de Hg. au Potain.

Il n'y a pas d'œdème. Il n'y a pas d'albumine dans ses urines.

L'état reste ainsi stationnaire pendant un mois environ. A ce moment (novembre), on voit se développer une épидidymite tuberculeuse du côté droit.

Le 28 novembre, on constate quelques signes d'irritation méningée qui vont bientôt s'accroître : raideur de la nuque,

signe de Kernig, céphalée opiniâtre, constipation, vomissements, raie vaso-motrice.

Le pouls est à 76, malgré une température de 38° 7.

Le 21 novembre, une ponction lombaire donne un liquide clair, hypertendu, riche en albumine, dans lequel l'examen cytologique montre de nombreux lymphocytes et polynucléaires.

En même temps, on constate un léger œdème des membres inférieurs; il existe de l'albumine dans les urines. L'inoculation des urines au cobaye est positive (20 novembre).

Les signes méningés s'accroissent, la torpeur est plus marquée, et le malade meurt dans le coma le 27 novembre.

A l'autopsie, on constate, outre des lésions marquées de méningite, une granulie généralisée à tous les organes. Nous inoculons au cobaye un fragment de peau, de muscle, deux fragments de rein. Seuls, les deux derniers tuberculisent l'animal. L'inoculation de peau est négative; l'animal inoculé avec du muscle meurt trois jours après.

L'examen des reins montre des lésions exactement superposables à celles du cas précédent.

Dans les observations précédentes, le tubercule typique, plus ou moins rare, était aisé à retrouver sur les coupes. Dans les observations suivantes, la signature spécifique de la lésion tuberculeuse a disparu : nous trouvons à l'examen histologique des images de sclérose atypique, au sens que nous avons défini plus haut.

Dans l'observation 18, nous n'avions constaté que des symptômes discrets de néphrite : œdèmes fugaces, légère albuminurie; le rein nous a montré des lésions scléreuses, véritables cicatrices locales, nettement isolées au milieu d'un parenchyme sain.

Dans l'observation 19, due à l'obligeance de notre

collègue May, les symptômes de néphrite furent plus marqués. En particulier, fait unique dans nos cas de lésions tuberculeuses des reins, le taux de l'urée du sérum atteignit 1 gramme par litre; l'épreuve d'Ambard n'était pas nécessaire pour manifester sa sécrétion défectueuse. A l'examen histologique, les lésions, très riches en bacilles, étaient beaucoup plus étendues que dans l'observation précédente. Elle gardent néanmoins un caractère local bien particulier que nous avons fait reproduire (fig. 7). Nous croyons qu'elle représente le type extrême d'une néphrite interstitielle tuberculeuse. Des lésions fibreuses plus étendues montreraient sans doute des restes incontestables de follicule typique. Nous savons en effet que « la signature spécifique sera d'autant plus évidente que la lésion scléreuse sera plus étendue ». (Brault et Courcoux); en particulier, une observation de M. Lecène nous paraît parfaitement corroborer cette manière de voir.

Obs. 18. — Van Heul Gev..., femme de 54 ans, entrée dans notre service le 29 septembre 1912.

Elle se plaint de bronchite datant d'un an environ.

Nous constatons de la matité des deux sommets pulmonaires avec de nombreux râles humides. La malade présente un léger œdème des malléoles.

Les urines contiennent des traces d'albumine, des cylindres granuleux et des globules rouges.

Leur inoculation au cobaye est positive.

L'épreuve d'Ambard donne.

Urée du sérum	0,43
K	0,12

Elle meurt le 4 janvier 1913 sans avoir présenté d'aggravation de ses symptômes de néphrite.

A l'autopsie, les reins (prélevés 3 heures après la mort) pèsent 130 et 140 grammes. Il existe de nombreux petits kystes corticaux; l'un, gros, comme une petite cerise, contient un liquide trouble couleur chocolat. La capsule épaissie s'enlève assez facilement; l'écorce sous-jacente a une surface légèrement granuleuse et striée de quelques cicatrices. Le parenchyme assez dur crie sous le couteau : la section présente un aspect brillant de couleur bigarrée.

Deux fragments de rein sont inoculés à deux cobayes; l'un meurt quatre jours après l'inoculation, l'autre présente le développement d'une tuberculose typique.

A l'examen histologique, bien isolés au milieu d'une écorce saine, où l'épithélium des tubuli est régulier et relativement intact, on aperçoit de nombreux foyers de sclérose et d'infiltration.

Quelques-uns triangulaires, à base superficielle, ne sont pas sans rappeler les faits de Heyn. D'autres sont situés en plein parenchyme autour d'un vaisseau à paroi scléreuse et épaissie ou de quelque glomérule fibreux; les uns présentent une sclérose adulte, rouge vif au Van Gieson; les autres de la sclérose jeune, lâche, toute infiltrée de noyaux. Les réactions interstitielles étouffent là où elles se développent les tubes contournés ou provoquent des formations kystiques. Nous y avons constaté la présence de bacilles de Koch incontestables.

Le contraste est singulièrement tranché entre une écorce normale et ces zones circonscrites de néphrite interstitielle. (fig. 6).

Obs. 19. — Ma..., 34 ans. Entré à l'hôpital Cochin le 28 novembre 1912.

Il présentait des lésions avancées de tuberculose pulmonaire avec signes cavitaires bilatéraux.

Rien de particulier dans ses antécédents.

A son entrée, on ne constate pas d'albumine dans les urines.

Vers le 10 décembre, apparition d'un léger œdème facial. Dans les jours qui suivent, augmentation de l'œdème qui envahit complètement les membres inférieurs. Légère albuminurie.

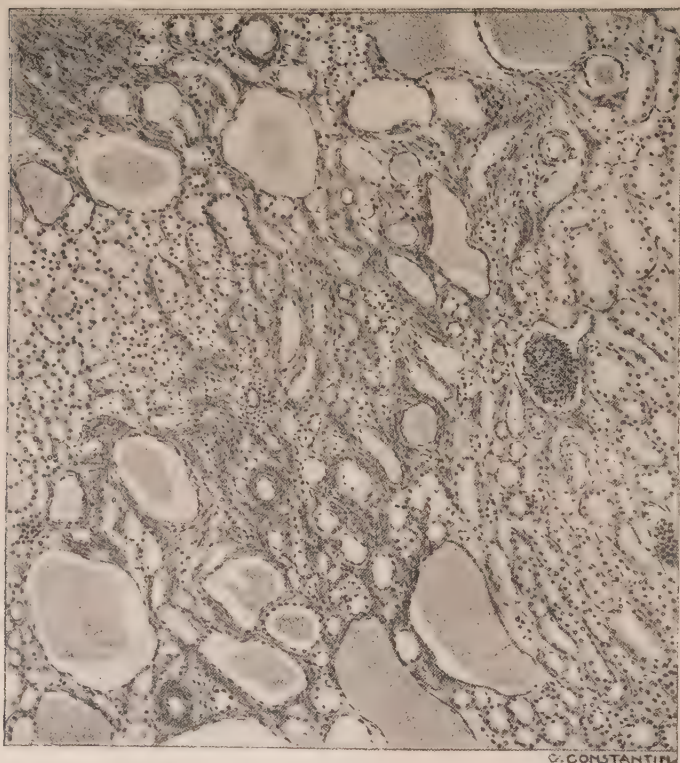


Fig. 6

En même temps, s'installe une dyspnée très marquée; l'auscultation fait entendre des râles sous-crépitaux nombreux dans toute l'étendue des deux poumons.

A ce moment, son sérum contient 1 gramme d'urée par litre.

Le 21 décembre, la dyspnée très intense nécessite une saignée de 400 grammes.

Il meurt le 23 décembre.

A l'autopsie, les reins sont blancs, volumineux, à surface granuleuse.

Deux fragments de rein sont inoculés à deux cobayes; ils



Fig. 7

provoquent une tuberculose particulièrement intense et rapide.

A l'examen histologique, les coupes de rein montrent des lésions du même ordre que dans l'observation précédente, mais à un degré plus avancé (fig. 7). De grosses portions de parenchyme sont le siège d'une sclérose très marquée, infiltrée de cellules rondes, dessinant parfois le triangle à base périphérique que nous avons déjà décrit; d'autres fois, de longues

trainées; des bandes fibreuses plus ou moins larges; partout en ces points les tubes sont atrophiés ou ont disparu; dans les zones superficielles, on note quelques dilatations kystiques. Les glomérules sont les uns transformés en véritables « pains à cacheter »; d'autres présentent une capsule épaissie, et des capillaires scléreux; d'autres, surtout à la limite des portions saines, sont en réaction variable : hypertrophie des cellules capsulaires, ponts jetés de la capsule au peloton glomérulaire, multiplication des noyaux, infiltration par des cellules rondes; dans certains, il s'est fait un véritable épanchement de liquide albumineux écrasant le glomérule sur son hile.

C'est en ces points que nous avons constaté des bacilles de Koch en quantité considérable en pleine zone d'infiltration; une fois même, dans la lumière de l'artère glomérulaire, proche d'un glomérule nécrosé.

Le reste du parenchyme paraît normal : l'épithélium y est régulier; on n'y peut rien noter qu'un léger degré d'autolyse.

Les observations, que nous venons de relater, nous permettent, nous semble-t-il, de reprendre et de préciser les conclusions que nous avons tirées de la discussion précédente :

Le bacille de Koch provoque au niveau du rein des lésions locales, qui sont le plus souvent typiques. Les lésions atypiques qu'il y peut créer consistent surtout en amas lymphocytiques ou épithélioïdes, d'aspect presque toujours nodulaires; au sein de ces nodules, on constate une nécrose épithéliale plus ou moins intense selon les cas. Sans doute, autour de ces lésions centrales, une infiltration massive peut parfois s'étendre en nappe, ou s'irradier en suivant les vaisseaux; il n'y a jamais de lésion diffuse d'emblée comme en peut créer un toxique.

Dans tous les cas, ce qui nous a paru caractéristique, c'est la réaction conjonctive précoce, la tendance à la cicatrice fibreuse; le bacille nous paraît agir, au niveau du rein, moins par l'éthérobacilline que par son poison sclérosant.

Lorsque ces lésions sont assez multipliées pour occuper une notable partie du parenchyme rénal, elles constituent une forme particulière de néphrite interstitielle, forme rare du reste, et qui, au point de vue anatomique, nous paraît garder son individualité.

Au point de vue clinique, lésions folliculaires ou lésions atypiques entraîneront un même syndrome de néphrite. Celui-ci sera du reste banal. On serait peut-être tenté d'attribuer à la « néphrite tuberculeuse » l'hypotension artérielle; la tension s'est montrée dans tous nos cas très abaissée, et le fait est anormal au cours d'une affection chronique des reins. Nous croyons cependant qu'il s'agit là de l'hypotension banale des phthisiques, hypotension que les graves lésions des surrénales expliquent peut-être en partie; dans les cas où un mal de Bright vulgaire coexistait avec une tuberculose pulmonaire avancée, nous avons constaté les mêmes chiffres au sphygmanomètre.

C'est la rétention chlorurée qui, cliniquement, sera la plus manifeste : tandis que seule l'étude du coefficient d'Ambard nous montrera que la sécrétion uréique est elle aussi défectueuse, le développement d'œdèmes parfois considérables nous permettra d'affirmer la lésion du rein. Dans ce sens, nous pouvons admettre l'existence d'une néphrite hydropigène tuberculeuse.

CHAPITRE VI

ALLERGIE ET LÉSIONS RÉNALES

Lorsque l'on étudie les reins des tuberculeux dans des conditions d'examen favorables, avant que l'autolyse cadavérique ne soit trop intense, on est surpris dans un certain nombre de cas, de trouver une contradiction formelle entre l'histoire clinique et les constatations anatomo-pathologiques.

Il s'agit de phthisiques, ayant présenté les signes habituels de la tuberculose pulmonaire sans qu'à aucun moment aucun symptôme ait pu faire songer à une complication rénale : on n'a jamais trouvé d'albumine dans les urines, il n'y a pas eu d'hématurie même microscopique, pas de cylindrurie, on n'a pas vu se développer le moindre œdème. Dans nos observations, l'étude du fonctionnement du rein nous avait montré que la sécrétion de cet organe était parfaitement normale. Brusquement, sans complication apparente, la mort survient, et l'on reste souvent aussi étonné de cette mort qui paraît sans cause, que l'on pouvait l'être de

voir ces malades vivre si longtemps avec des lésions pulmonaires aussi considérables.

A l'autopsie, sur des pièces prélevées de deux à douze heures après la mort, on constate des lésions nécrotiques et hémorragiques des parenchymes : elles sont particulièrement évidentes au niveau du rein : dilatation des capillaires de l'écorce, dégénérescences aiguës de tout ordre des cellules des tubuli, cylindres cellulaires dans des tubes dont la paroi semble disparue, œdème du tissu interstitiel. Toutes ces lésions, fait capital, sont diffuses, atteignent la totalité de l'organe et donnent si bien l'impression de processus toxique aigu, que M. Darier, devant l'une de nos coupes, pensait à une néphrite cantharidienne expérimentale.

Presque toujours, le foie, les surrénales, présentent des altérations du même ordre. Nous ne ferons que les citer brièvement; en effet, d'une part, les troubles dûs à l'insuffisance de ces organes n'ont pas la même évidence clinique que les accidents dûs aux néphrites et peuvent par là-même passer inaperçus; le caractère paradoxal des lésions généralisées qu'ils présentent n'apparaît donc pas avec autant de netteté. D'autre part, le cadre même de cette thèse nous limite à l'examen du rein.

Ce sont sans doute des faits de cet ordre qu'a décrits M. Leredde sous le nom de nécrose épithéliale; il faisait remarquer « qu'aucun des cas étudiés ne s'accompagnait pendant la vie de symptômes rénaux graves. Dans les nécroses les plus étendues, parfois il n'y a même pas d'albumine dans l'urine. »

Voici une première observation tout à fait caractéristique. Les lésions rénales que nous montre l'examen histologique, pourront nous servir de type de description. Nous les avons fait figurer dans notre planche I, figure 1.

Obs. 20. — B., 28 ans, Il a fait trois séjours dans notre service du 28 mars au 14 juin, du 10 août au 25 septembre, et du 1^{er} au 17 décembre 1912, date de sa mort. Dans l'intervalle, il a fait deux séjours à l'hospice de Brévannes.

Il s'agissait de tuberculose cavitare bilatérale. Dans ses antécédents, nous n'avons rien noté qu'un ancien abcès froid du pied.

A aucun moment, on n'a constaté de symptôme de néphrite : ni albuminurie, ni œdème. Le dernier examen d'urines, négatif comme les autres, a été fait la veille de sa mort.

A ce jour du reste, rien d'alarmant n'attirait l'attention.

Pendant la nuit, il se sentit mal à l'aise; le matin du 17 décembre, il était somnolent et mourut dans la journée sans avoir présenté d'autre réaction clinique.

Le 2 décembre, nous avons effectué quelques recherches : les urines ne contenaient ni cylindres ni hématies; une inoculation au cobaye est restée négative.

L'épreuve d'Ambard donnait les résultats suivants :

Urée du sérum	0,31
K.	0,072

A l'autopsie, outre les lésions pulmonaires on ne nota qu'une appendicite tuberculeuse.

Le rein gauche avait pu être prélevé quatre heures environ après la mort. Il pesait 140 grammes; l'écorce était lisse, la tranche d'aspect bigarré.

Les lésions, généralisées à toute l'écorce, consistent essentiellement en congestion intense et en nécrose des tubuli.

Les capillaires sont augmentés de volume, bourrés d'hématies. Par place, ils font, à la lettre, disparaître les tubes qu'ils écrasent. Les tubes sont méconnaissables : les cellules, isolées, déchiquetées, méconnaissables, sont desquamées en désordre dans leur lumière ; le protoplasma est homogène, ne prenant plus les colorants ou, en d'autres points, en dégénérescence granuleuse, si bien que de grosses granulations, comme des boules sarcodiques, encombrant certains tubes. Les noyaux des cellules sont souvent pycnotiques.

Notons l'absence de réaction du côté des glomérules.

Il n'y a pas trace de lésion chronique ancienne, pas d'amylose.

Un examen longtemps poursuivi ne nous a pas permis de retrouver de bacilles de Koch sur les coupes.

L'inoculation d'un fragment de rein ne donna pas de résultat, l'animal étant mort quatre jours après ; l'inoculation d'un fragment de caillot cardiaque (ventricule gauche) tuberculisa le cobaye.

Voici trois autres observations où les lésions pour n'être pas aussi brutales que dans le cas précédent n'en font pas moins contraste avec l'absence complète de signes de néphrite, constatée pendant la vie. Dans aucune d'entre elles, la congestion n'atteint le degré qu'elle présentait chez B.... Il s'agit de lésions tubulaires généralisées, sorte de néphrite épithéliale aiguë.

Obs. 21. — D... 18 ans. Entré dans le service le 17 juillet 1912. Tuberculose caverneuse bilatérale. Ancienne coxalgie gauche.

Pas d'œdème, pas d'albumine. La tension artérielle est de 9 cm. 5 au Vaquez.

Mort le 25 septembre 1912.

Dans les deux derniers jours, nous constatons une phlébite

de la veine fémorale droite, entraînant un certain œdème du membre inférieur de ce côté.

L'autopsie devait montrer qu'il s'était produit du côté droit, répondant du reste à une douleur brusquement ressentie par le malade deux jours avant sa mort, un pneumothorax partiel que l'examen clinique n'avait pas permis d'affirmer.

Le 25 juillet, les urines inoculées au cobaye n'avaient pas tuberculisé l'animal. A ce moment la constante d'Ambard était de 0,08.

A l'autopsie, on ne note rien de particulier en dehors des lésions pulmonaires.

Nous avons inoculé des fragments de rein, de peau, d'hypophyse, qui tous trois tuberculisèrent le cobaye. Un fragment de muscle inoculé fut éliminé rapidement.

Le rein droit, prélevé six heures après la mort, pèse 150 grammes. Les lésions sont analogues à celles de l'observation précédente, et comme elles généralisées à tout le parenchyme : capillaires congestionnés; cellules partout nécrosées, irrégulières, desquamées; cylindres granuleux, épithéliaux ou hématiques.

Ici encore les glomérules ne sont guère touchés. Il n'y a pas de néphrite interstitielle ancienne, pas de dégénérescence amyloïde. Nous n'avons pu découvrir de bacilles de Koch sur les coupes.

Obs. 22. — R... 24 ans. Entre le 26 août 1912. Tuberculose cavitaire bilatérale.

Fièvre hectique à grosses oscillations dès le mois de novembre.

Il n'a jamais présenté d'œdème. Jamais d'albumine dans les urines.

Il meurt le 19 décembre 1912. Notons que brusquement la température qui, le 17 décembre, atteignait encore 39°6 tombe à 37° le soir du 18, et le 19 à 34° quelques heures avant l'issue fatale.

A l'autopsie, outre les lésions pulmonaires on ne note rien d'anormal.

Les reins prélevés 10 heures environ après la mort pèsent 150 et 170 grammes. On note macroscopiquement un tubercule superficiel que l'examen histologique n'a pas permis de retrouver.

Les lésions sont surtout cellulaires : les tubes sont déchiquetés, leur lumière encombrée de débris épithéliaux, les noyaux des cellules souvent en pycnose. Ces lésions sont généralisées à toute l'écorce. Pas ou peu de congestion.

Aucune réaction interstitielle ancienne. Pas d'amylose. Nous n'avons pu colorer de bacille de Koch sur les coupes. Un fragment de rein inoculé tuberculise le cobaye. Un autre fragment et le caillot du cœur tuent les animaux dans des délais trop rapides.

Obs. 23. — H. . . , 38 ans. Entrée le 29 mars 1912. Tuberculose cavitaires du côté droit ; infiltration gauche.

A aucun moment on ne constate d'albumine dans les urines. Il ne s'est jamais produit d'œdème. La pression artérielle est de 11 centimètres Hg. au Vaquez.

Son état était resté stationnaire, quand brusquement il s'aggrava ; la malade devient somnolente et meurt dans le coma (21 janvier 1913). Notons que pendant les derniers jours, la température était tombée au-dessous de la normale.

Le 26 novembre, une inoculation d'urines avait été pratiquée et était restée négative.

A ce moment, la constante d'Ambard était de 0,061.

A l'autopsie, outre les lésions pulmonaires, on note de la dégénérescence amyloïde de la rate. Pas d'amylose du foie ni des surrénales. La veine fémorale droite était thrombosée.

Les reins ont pu être prélevés moins de deux heures après la mort : ils pesaient 110 et 100 grammes ; leur surface faciellement décortiquée était lisse, d'aspect bigarré, avec quelques cicatrices.

Au petit grossissement, les tubes apparaissent assez réguliers. Pourtant, les lésions cellulaires sont très intenses : protoplasme homogène prenant l'éosine massivement, abrasement de la partie superficielle des cellules et de la bordure en brosse (cette lésion est exceptionnelle, étant donné le prélèvement précoce; la bordure en brosse est, on le sait, particulièrement résistante); par endroits, dislocation des tubes. La congestion est modérée. Pas de sclérose, pas d'amylose.

Nous avons inoculé un fragment de chacun des deux reins, de surrénale, de muscle, de peau; le caillot de la phlébite fémorale droite et l'hypophyse. Sauf pour la surrénale, (mort précoce du cobaye), tous les animaux inoculés furent tuberculisés.

Nous n'avons cité là que les observations les plus caractéristiques. Nous avons écarté les cas où une cause évidente comme l'asphyxie aiguë pouvait avoir joué son rôle dans les lésions constatées : tel celui d'un malade qui mourut deux heures après la production d'un pneumothorax presque total avec une cyanose intense de la face. Nous avons également écarté plusieurs observations où les altérations cellulaires étaient cependant formidables, mais où des prélèvements tardifs et une fixation moins rigoureuse (formol) empêchaient d'apprécier exactement l'état des tubes.

Retenons donc : 1° l'existence paradoxale de lésions aiguës, nécrotiques et congestives du parenchyme rénal; 2° dans la plupart des cas, l'allure imprévue et soudaine des accidents terminaux.

L'observation suivante, que nous avons déjà publiée avec MM. Rist et Cain (99), nous orienta vers la solution que nous défendrons tout à l'heure.

Nous la reproduisons en grands détails, car outre son caractère exceptionnel, elle nous paraît des plus instructives. Ce sont les réflexions qu'elle nous a inspirées qui nous ont permis d'aborder le problème que nous envisageons dans ce chapitre.

Obs. 24. — M. L..., âgée de 27 ans, entre dans le service des tuberculeux de l'hôpital Laënnec, salle Monneret, n° 5, le 13 juin 1912.

La malade présente des œdèmes généralisés, surtout marqués aux membres inférieurs, et une coloration anémique des téguments et des muqueuses.

Les accidents ne remontent pas à plus d'une année. D'une famille saine, et probablement indemne de tuberculose, elle s'est toujours bien portée. Mariée à 19 ans, elle a eu successivement deux petites filles. Ses grossesses ont été normales : à peine quelques troubles digestifs; pas d'œdème, pas de vomissements, ni d'anorexie. On n'aurait jamais constaté d'aluminurie. Les accouchements eurent lieu à terme, et sans incident. Pas d'éclampsie notamment.

En 1909, son mari contracta une pleurésie, dont il se remit mal. Il toussait sans cesse, eut une fois une hémoptysie, assez abondante. Il s'affaiblit rapidement et mourut en janvier 1912, après être resté alité chez lui quelques mois. Il semble bien que c'est à cette époque que la malade s'est tuberculisée : elle s'affaiblit, commença à tousser et à cracher. Une de ses filles tomba malade en même temps, et mourut de broncho-pneumonie subaiguë, le 7 mai 1912. A cette époque, la malade présenta une aggravation manifeste de son état, marquée par du dégoût de la nourriture, une céphalée intense, de la somnolence, des vomissements. Le 31 mai 1912, elle perdit sa seconde fille (angine diphtérique?) Elle se décide alors à entrer à l'hôpital et se présente à la consultation du dispensaire Léon Bourgeois, d'où on nous l'adresse. Nous nous trou-

vons en présence d'une femme très pâle, œdématiée, toussant et crachant abondamment. Elle aurait maigri d'au moins 10 livres depuis deux mois. Elle présente un œdème assez considérable, surtout marqué aux membres inférieurs. C'est un œdème mou, gardant l'empreinte du doigt, et qui ne se serait développé que depuis quelques jours. On note la présence sur la jambe gauche de taches irrégulières, violacées, traces d'une extravasation sanguine apparue, nous dit-on, spontanément. Il existe de l'œdème des paupières, et un notable degré d'exophtalmie. La malade se plaint d'une céphalée extrême.

La tuberculose pulmonaire est des plus nettes : à droite on trouve peu de chose, une simple élévation de la tonalité à la percussion en avant sous la clavicule; en arrière, il existe en outre de la pectoriloquie aphone dans les fosses sus et sous-épineuses. À gauche, les lésions sont plus avancées. La respiration est diminuée. En avant s'entendent quelques craquements au-dessus et au-dessous de la clavicule. En arrière, on les retrouve dans les deux tiers supérieurs du poumon. La pectoriloquie aphone est très marquée dans la fosse sus-épineuse. L'examen radioscopique montre des champs pulmonaires clairs dans leur ensemble, sauf au sommet gauche, où il existe une zone obscure, descendant jusqu'à deux espaces intercostaux au-dessous de la clavicule. Les crachats sont assez abondants, muco-purulents et contiennent des bacilles de Koch. La cuti-réaction est positive. Les urines sont peu abondantes, leur taux ne dépasse pas 500 centimètres cubes par jour. Elles sont nettement hématuriques. Au microscope, on y trouve des quantités considérables d'hématies, quelques leucocytes et de rares cylindres granuleux. Elles contiennent une grande quantité d'albumine (6 grammes par litre au tube d'Esbach). La malade accuse un manque complet d'appétit. Les vomissements sont devenus rares. Elle se plaint de lourdeur abdominale et de constipation. L'examen montre une ascite libre assez abondante. Les matités hépatique et splénique sont normales.

L'aire de matité cardiaque est de 10 centimètres sur 11 cm. 5. L'auscultation du cœur ne décèle rien d'anormal. La pression artérielle est de 12 centimètres de Hg au sphygmomanomètre de Vaquez. Le pouls est régulier à 76.

La température oscille entre 37° et 38°. Du 13 juin au 5 juillet, l'état reste stationnaire : la température ne varie guère, les troubles fonctionnels ne s'aggravent pas. La malade est mise au régime déchloruré, qui suffit pour amener une diurèse qui atteint rapidement 3 l. 5 par 24 heures. Les urines contiennent toujours du sang. Parallèlement, on assiste à la fonte des œdèmes. Le poids tombe de 60 à 47 kilogrammes.

Les signes pulmonaires s'accroissent, surtout à gauche. On entend des râles humides dans tout le sommet. Une radiographie, faite le 29 juin, y montre la présence d'une caverne. Deux examens ophtalmoscopiques pratiqués par M. Rochon-Duvigneau n'ont décelé aucune lésion du fond de l'œil.

À partir du 5 juillet, l'état s'aggrave : la température devient très irrégulière et offre bientôt les caractères d'une courbe de fièvre hectique, avec des écarts de 3 degrés et même davantage dans la même journée. En même temps, la faiblesse augmente ; les crachats deviennent abondants, purulents. L'examen physique permet de suivre l'extension de la caverne du poumon gauche et l'infiltration diffuse du poumon droit.

Le tableau de la phtisie se complète : sueurs intenses, diarrhée, etc. À l'examen du cœur, on note dans les premiers jours du mois d'août, l'apparition d'un bruit irrégulier, pré-systolique, se prolongeant parfois dans la systole, siégeant à la pointe, ne se propageant pas et n'ayant pas les caractères nets d'un souffle organique. Son auscultation était d'ailleurs rendue très difficile par l'intensité des bruits pulmonaires.

Remarquons que pendant toute cette période les symptômes de néphrite ne se sont pas aggravés, la diurèse est restée suffisante, souvent même copieuse ; comme nous le verrons tout à l'heure, la malade tolère quelques grammes de chlorures

dans son régime; l'azotémie même a fléchi. Les manifestations fonctionnelles — l'anorexie et la somnolence — qu'elle tenait sous sa dépendance se sont atténuées. La malade, qui, à son entrée, apparaissait surtout comme une brightique, présente alors le tableau classique de la phtisie pulmonaire.

Le 26 août, se produit brusquement un pneumothorax gauche avec douleur intense, orthopnée de 40 respirations par minute, chute de la température de 40°,4 à 36°,8. Le pouls est à 120, la pression artérielle tombe à 8 cm. 5. Le cœur est fortement déplacé, son bord gauche atteint le bord droit du sternum. A la base gauche, il existe un tympanisme surtout net en avant, où il rejoint l'espace de Traube. L'auscultation montre les signes typiques d'un pneumothorax : souffle amphorique, bruit d'airain, tintement métallique. Le murmure vésiculaire est complètement aboli.

A l'aide de l'appareil de Küss (pour les pneumothorax artificiels), on pratique une ponction pleurale : on retire par aspiration 300 centimètres cubes d'air pleural. La pression initiale était de + 3 centimètres d'eau. La pression finale est de zéro.

L'état s'aggrave encore les jours suivants : le 29, le déplacement du cœur vers la droite est plus marqué; son bord gauche est refoulé jusqu'à 2 cm. 5 du bord droit du sternum. Son auscultation est presque impossible.

Les signes de pneumothorax gauche persistent. Une ponction pleurale montre que la pression du gaz est de + 8 centimètres d'eau. On enlève 400 centimètres cubes. La pression tombe à zéro. Mais la malade se met à tousser et la pression remonte aussitôt à + 3.

L'état général s'aggrave. La température se maintient aux environs de 40°. Le taux des urines tombe à 500 centimètres cubes, la faiblesse est extrême, la somnolence est continue. La malade meurt dans le collapsus, par asphyxie progressive, le 1^{er} septembre.

Différentes recherches de laboratoire avaient été effectuées :

Examen des urines. — Tout d'abord, nous avons tenté d'apprécier le fonctionnement des reins.

Dès le début, la *rétenction chlorurée* était manifeste. Avec un régime normal, la malade ne rendait que 1 gramme à 1 gr. 50 de chlorures par 24 heures. Mise au régime déchloruré strict, elle en élimine jusqu'à 10 et 12 grammes; la polyurie atteint 4 litres et davantage par jour. La malade nous ayant supplié par la suite de manger « salé », après plusieurs tâtonnements nous la vîmes s'équilibrer pour un régime admettant 2 grammes de sel.

Le 17 juin, son sérum contenait 2 gr. 13 d'urée par litre. La constante d'Ambard était de $K = 0,81$, soit plus de dix fois la normale. La rétenction chlorurée était plus considérable encore : avec 6 gr. 25 p. 1.000 dans le sérum, elle n'a dans les urines que 0 gr. 83 de NaCl ramené à la concentration, type de 14 p. 1.000. Selon les calculs d'Ambard et Weill, une personne normale à ce taux eût émis 30 grammes de sel par jour.

L'azotémie subit quelques fluctuations. Le 10 juillet, le sérum, lactescent, ne contient plus que 0 gr. 90 d'urée. Le 19 juillet, il en contient 1 gr. 53. Nous ne pûmes malheureusement évaluer l'azotémie aux dernières périodes de l'existence de notre malade. La quantité d'albumine oscilla de 4 à 8 grammes par litre. L'examen direct des urines montra toujours des hématies en nombre considérable, de rares cylindres granuleux, quelques leucocytes. L'examen direct ne permit pas de trouver des bacilles de Koch, mais ici, comme pour les inoculations, nous n'avons pu pratiquer ces recherches durant le dernier mois de la maladie.

Inoculations. — A cinq reprises, les 17, 19 et 26 juin, 19 et 21 juillet, les urines recueillies aseptiquement furent inocu-
lées, chaque fois à deux cobayes. Chez deux animaux, l'urine fut injectée dans le péritoine. Dans les autres cas, nous opérions toujours sur une grande quantité d'urine (30 centimè-

tres cubes environ par animal), la centrifugation était longtemps prolongée et nous injections sous la peau le culot dilué dans les quelques centimètres cubes de liquide sus-jacent. Dans aucun des cas les animaux, sacrifiés en bon état de six semaines à deux mois après l'injection, ne montrèrent de lésion tuberculeuse.

Le 9 juillet, nous inoculâmes, également sans résultat, 20 centimètres cubes de sang à deux cobayes.

Examens hématologiques.

18 juin :

Globules rouges	2.020.000
Globules blancs	13.200
Poly-neutrophiles	84,6
Poly-éosinophiles	2,4
Moyens mononucléaires	10,4
Grands mononucléaires	1,6
Lymphocytes	1,4
Formes de transition	2,3
Cellules de Turck	0,3

Hématies normales.

19 juillet :

Hémoglobine (Tallqvist).	50
Globules rouges	1.310.000
Globules blancs	12.000
G	1,7

La résistance globulaire est normale :

H ¹	44
H ²	38
H ³	28

La coagulation est normale. Le caillot est rétractile. Le sérum ne contient ni lysine ni agglutinine. Il n'a pas de pouvoir antihémolytique.

29 août.

Hémoglobine	30
Globules rouges	1.245.000
Globules blancs	13.400
G.	1,08
Poly-neutrophiles	77,7
Mastzellen	0,2
Moyens mononucléaires	8
Grands mononucléaires	1,5
Lymphocytes	9
Myélocytes neutrophiles	0,5
Cellules de Turck	0,7
Formes en histolyse	2,4

Parmi les lymphocytes, outre les formes adultes normales, on trouve de nombreuses formes à noyau volumineux, très chromatique et à protoplasma invisible.

Pour 700 éléments blancs, on trouve : 9 *normoblastes* non polychromatophiles, et 7 *mégalo blastes* à noyaux excentriques, en rosaces, en haltère.

Les hématies présentent une *anisocytose* marquée (nombreuses formes naines et géantes), une légère polychromatophilie, avec légère *poïkilocytose*.

On note une légère *diminution de la résistance globulaire* :

H ¹	50
H ²	44
H ³	28

La coagulation du sang est normale. Il n'existe ni lysine ni agglutinine dans le sérum.

31 août :

Hémoglobine	30
Globules rouges	1.210.000
Globules blancs	12.400
G.	1,11

Hématies : *anisocytose* très marquée. *Polychromatophilie* ; 10 p. 100 d'hématies *granuleuses*. Pour 400 éléments blancs, il existe 14 *normoblastes* et 2 *mégalo blastes*.

Leucocytes :

Poly-neutrophiles	78,25
Grands mononucléaires.	1,25
Moyens mononucléaires.	10
Lymphocytes.	5,5
Myélocytes neutrophiles.	2
Formes en histolyse	3

Ajoutons que la *réaction de Wassermann* a été négative.

AUTOPSIE.

Thorax. — A gauche, il existe un pyopneumothorax ; le *poumon* est refoulé sur son hile par une poche à membrane pyogène, contenant du pus. On ne retrouve pas la perforation du pneumothorax. Le sommet est très adhérent : la section montre qu'il est occupé par une vaste caverne à paroi anfractueuse. Il existe une infiltration broncho-pneumonique du lobe moyen. Le lobe inférieur montre quelques foyers granuliques, avec emphysème et congestion généralisée.

A droite : Le sommet très adhérent présente de l'infiltration broncho-pneumonique. Dans le reste du poumon, on trouve des lésions granuliques discrètes. La congestion et l'emphysème superficiels sont très marqués.

Les *ganglions inter-trachéo-bronchiques* sont augmentés de volume, infiltrés, anthracosiques, non caséeux. De petits ganglions rétro-péricardiques et les ganglions interbronchiques présentent les mêmes lésions.

Le *péricarde* paraît normal.

Le *cœur* est un peu dilaté. Il existe quelques plaques discrètes d'athérome sur l'origine de l'aorte.

Le bord libre de chacune des valves de la mitrale est occupé par une végétation blanchâtre, villeuse, en chou-fleur, non hémorragique, de consistance molle, sans points calcifiés et sans ulcération.

Le *larynx*, le *corps thyroïde* paraissent normaux.

Abdomen. — La *cavité péritonéale* est normale. Pas d'ascite. Rien à noter à l'examen du *tube digestif*. Pas d'adénopathie mésentérique.

Le *foie* pèse 1.430 grammes. Il est mou, diffus, s'étale sur la table d'autopsie. Sa surface est lisse, pas de périhépatite, pas de cirrhose. On ne constate pas de lésion appréciable à la coupe, sa coloration est normale, il paraît simplement un peu gras. Pas de nodules tuberculeux, pas d'abcès. Les *voies biliaires* sont perméables, libres d'adhérences.

La vésicule biliaire n'est pas dilatée; sa paroi est souple, non adhérente. Elle contient, outre de la bile de coloration normale, une trentaine de petits calculs mous, à facettes. Aucun ne s'engage dans le cystique. L'ampoule de Vater est perméable. Pas d'adénopathie au niveau du hile.

Le *pancréas* pèse 70 grammes. Il est ferme, crie un peu sous le couteau. Il n'est pas entouré de ganglions hypertrophiés.

Rate. — 160 grammes. La périsplénite est légère. Il existe un faible degré de sclérose pulpaire. Au niveau du pôle supérieur, et à la périphérie, on constate à la coupe un nodule blanc jaunâtre, à contours arrondis et mal délimités, de 1 centimètre de diamètre environ, qui ressemble à première vue à un infarctus ou à un tubercule. Le parenchyme splénique semble par ailleurs homogène, les corpuscules de Malpighi ne se dessinent pas sur un fond rouge uni. Pas d'adénopathie du hile splénique.

La *veine porte* et ses branches d'origine sont normales, non thrombosées.

Les *surrénales* sont un peu augmentées de volume, de consistance ferme. Leur tranche de section est homogène, on ne

peut distinguer les différentes zones. Pas de lésion hémorragique macroscopique. Il existe de nombreux adénomes corticaux, la plupart extracapsulaires.

Les deux *reins* sont tous deux augmentés de volume : le rein droit pèse 230 grammes, le gauche 210 grammes. Cette augmentation de volume est faite aussi bien aux dépens de la corticale que des pyramides.

La décortication est normale. La surface n'apparaît pas granuleuse. Pas de sillons cicatriciels. Pas de travées fibreuses visibles à l'examen macroscopique, après ouverture des deux reins. La substance corticale présente une coloration blanchâtre semée d'un piqueté congestif, que l'on retrouve également au niveau des pyramides. Pas de tubercules macroscopiques.

Rien à noter au niveau des *organes génitaux*.

Le système nerveux n'a pu être examiné.

La recherche de la réaction amyloïde macroscopique, avec le liquide de Gram, a été négative pour tous les organes.

L'examen des moelles osseuses vertébrale, sternale, costale et fémorale a été pratiqué. Les trois premières sont à peine rosées. La moelle osseuse fémorale, grasseuse au niveau de l'épiphyse inférieure, est complètement blanche à ce niveau. Il faut remonter au-dessus du tiers inférieur du fémur pour trouver en pleine diaphyse une moelle peu abondante et légèrement rosée.

Nous avons, sous la peau du cobaye, *inoculé un fragment de rein broyé et un fragment de végétation de la valvule mitrale*.

La surface des deux fragments avait été au préalable stérilisée avec une lame chauffée.

Le premier cobaye élimina spontanément après 8 jours le fragment de rein inoculé. L'autopsie, pratiquée au bout de 6 semaines, ne montra le développement d'aucune lésion tuberculeuse.

Le cobaye inoculé avec le fragment de valvule présenta

une tuberculose typique : chancre d'inoculation, ganglion caséeux correspondant, tuberculose du foie et de la rate.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Les différents morceaux étudiés ont été fixés dans les liquides de Dominici et de Van Gehuchten, et dans le formol salé.

Végétation de l'endocarde. — La végétation mitrale est essentiellement constituée par un amas de substance amorphe à la surface de laquelle s'étale une sorte de feston de fibrine rempli de leucocytes. Elle s'applique à la paroi valvulaire, sans que celle-ci participe à ses réactions. L'endothélium disparaît à son niveau et ne semble pas réagir. Cependant, juste au-dessus et au-dessous de la végétation, on note, bien localisée, une légère réaction du tissu conjonctif : un afflux de cellules rondes et une ébauche d'organisation, mais sans néoformations vasculaires. De même, quelques traînées de fibroblastes, au milieu d'un tissu amorphe, occupent l'axe de la végétation. Il n'existe aucun tubercule, aucune formation nodulaire rappelant les lésions tuberculeuses classiques. A la surface, les leucocytes, surtout polynucléaires, se groupent sans ordre apparent, englobés dans de la fibrine, mêlés à quelques globules rouges.

C'est à ce niveau que l'on peut découvrir des bacilles de Koch en nombre inaccoutumé. Ils parsèment toute la surface de la végétation, intra et surtout extraleucocytaires ; souvent même, entre la couche superficielle de fibrine et l'axe cellulaire lâche, il y a de véritables nids, où s'enchevêtrent des paquets de bacilles.

Reins. — Dès le premier examen, à un petit grossissement, on constate l'existence de deux réactions bien différentes, l'une ancienne, l'autre récente et aiguë. Sur une néphrite atrophique, sans granulations de Bright, scléreuse, atteignant la capsule, le tissu interstitiel, les vaisseaux et avant tout les glomérules, s'est greffée une néphrite récente, intense, massive, frappant tous les épithéliums et les régions péritubulaires.

La lésion ancienne est banale : la capsule est épaissie, et l'on en voit partir des travées fibreuses, de diamètre assez réduit, mais nombreuses; elles sont constituées par du collagène adulte, non infiltré; elles dessinent un véritable grillage, sorte de loges conjonctives occupées par le parenchyme, sans systématisation péri-vasculaire. Certaines travées apparaissent en coupe comme de petits nodules fibreux.

Il existe dans l'écorce, au niveau de ces travées, de rares petits kystes à paroi conjonctive, sans revêtement épithélial et ayant toutes les apparences de cicatrices.

Autour des vaisseaux s'est également développée une sclérose adulte, typique, non infiltrée. Par contre, l'endartère est partout respecté. Au niveau des vaisseaux de volume plus considérable, la sclérose morcelle ou même détruit la tunique musculaire. C'est à peine si, dans la paroi des grosses artères voisines des calices, on peut distinguer quelques paquets isolés de fibres.

Les glomérules, comme il est de règle, sont touchés d'inégale façon. On peut y étudier tous les stades depuis le glomérule *parfaitement sain* jusqu'aux gros blocs de matière conjonctive, véritables « pains à cacheter ». Fait capital nulle part les glomérules ne présentent les lésions aiguës que nous décrirons plus loin : leur endothélium est respecté; il n'y a à leur niveau ni infiltration leucocytaire, ni congestion, ni hémorragie, ni exsudation œdémateuse.

Les lésions récentes sont d'une rare intensité : tout le système tubulaire est touché, surtout dans l'écorce. Les lésions cellulaires sont telles qu'il est impossible de reconnaître les différents segments des tubes urinifères (fig. 8); tantôt ils sont disloqués et ne sont représentés que par des amas méconnaissables de cellules acidophiles, homogènes, à noyau sans dessin de chromatine. Tantôt la forme du tube persiste encore; la paroi, toujours très altérée, disparaît même en certains points; la lumière est occupée par un cylindre volumineux, amorphe, auquel s'accolent parfois des cellules desquamées. A l'inté-

rieur de quelques tubes, on peut trouver des hématies, mais dans aucun on ne trouve de leucocytes.

Il existe en de nombreux points un afflux récent de cellules mononucléaires. Il domine autour des tubes, pénètre et dissocie même leur paroi, si bien qu'au milieu de cette infiltration homogène il est impossible de distinguer les différents élé-

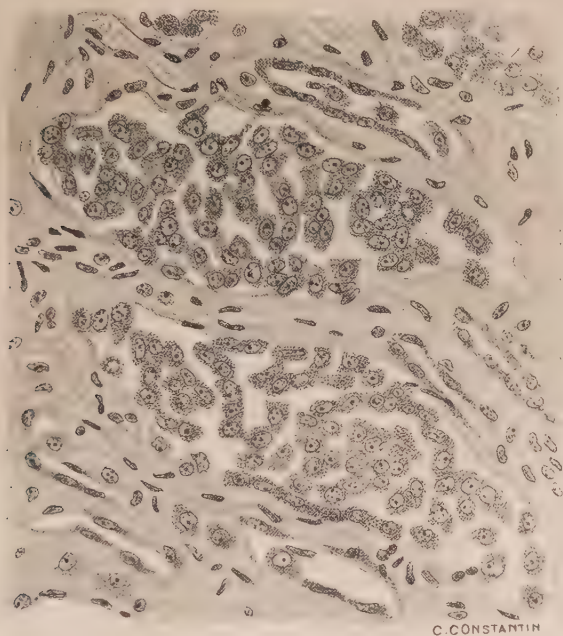


Fig. 8

ments du parenchyme. C'est autour des vaisseaux que les lésions atteignent cette intensité maxima, au point que, non thrombosés, ils semblent parfois siéger au milieu d'une zone complètement nécrosée.

Une dégénérescence brutale d'un autre ordre frappe certains tubes contournés : les cellules ne sont plus représentées que par une mince bande protoplasmique, homogène, se colorant mal, anucléée.

Autour de tous les tubes, le tissu conjonctif est oedématié; il y a afflux de cellules mononucléaires; les polynucléaires sont exceptionnels (fig. 9).

Cà et là, dans le tissu interstitiel, libre ou inclus dans de volumineux macrophages, contenu même dans des cellules

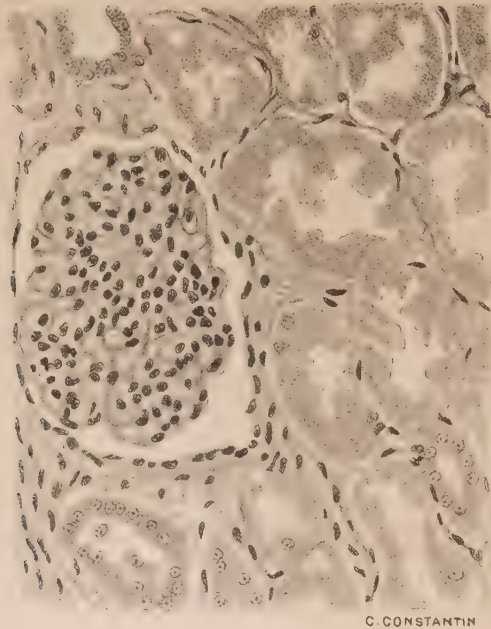


Fig. 9

tubulaires, on constate une infiltration abondante de pigment ocre donnant nettement la réaction du fer.

Après coloration par le Ziehl, on constate des bacilles en nombre considérable : ils pullulent dans les vaisseaux. Nous avons fait figurer (Pl. II) une artère, non thrombosée, à endothélium conservé, qui charrie des bacilles en nombre vraiment extraordinaire. Dans tel autre vaisseau, on peut suivre leur dissémination : dans le caillot, puis dans la paroi artérielle à

laquelle ils s'accolent et qu'ils traversent, enfin dans le tissu cellulaire périvasculaire.

Au delà des vaisseaux, les bacilles, encore très nombreux, sont disséminés dans le tissu interstitiel, la paroi des tubes, plus rarement à l'intérieur de ceux-ci; parfois même ils sont englobés dans un cylindre. Par contre, il nous fut impossible, malgré de patientes recherches, d'en trouver un seul dans les glomérules.

Foie. — Le foie présente au premier abord les lésions typiques de l'ictère grave. Il est impossible de retrouver l'ordination trabéculaire, ni de distinguer la radiation normale autour des vaisseaux. Zones péri-sus-hépatiques et zones périportales sont confondues. De place en place, on distingue, comme jeté au hasard, un espace porte ou une veine sus-hépatique. La glande apparaît donc avant tout remaniée et comme homogénéisée. Au milieu des cellules hépatiques, on aperçoit sans aucune systématisation des nodules d'infiltration, quelques tubercules typiques, des zones de nécrose plus intense. Il n'y a pas de congestion, pas de grosses travées de cirrhose.

A un plus fort grossissement, nous étudierons successivement les réactions parenchymateuse et interstitielle.

Les cellules hépatiques présentent des lésions profondes et généralisées : isolées, déformées, de dimension variable; elles sont atteintes de dégénérescence granuleuse pigmentaire ou vacuolaire; ailleurs, le protoplasma prend massivement les couleurs acides; ailleurs, il disparaît presque, tant la dégénérescence grasseuse est intense. La plupart des noyaux sont altérés; ils sont en pycnose ou en karyolyse, et ne sont plus représentés que par une masse arrondie, basophile, sans chromatine distincte. Pas d'hyperplasie cellulaire, pas de karyokinèses.

En certains points très rares, surtout au voisinage des veines sus-hépatiques, le parenchyme est relativement conservé; mais là déjà il y a un début de dissociation trabécu-

laire, déformation et aplatissement des cellules par congestion capillaire intense. Parfois, les cellules baignent dans le sang : ce sont de véritables îlots hémorragiques. Ça et là on note d'importants dépôts pigmentaires.

Il existe en outre une réaction interstitielle ancienne, légère, faite de fines travées de collagène, semées de noyaux. Cette cirrhose diffuse est monocellulaire et dissociante.

Elle ne se systématise pas autour de la sclérose, peu marquée d'ailleurs, de certains espaces portes. Nulle part elle ne dessine de gros anneaux ni ne se condense en travées.

L'infiltration du tissu interstitiel, peu intense, est faite exclusivement de mononucléaires. Les cellules de Kuppfer sont hypertrophiées et chargées de pigment.

Il n'y a pas de lésion canaliculaire : ni angiocholite ni périangiocholite.

Outre ces lésions essentielles que l'on retrouve en tous les points de la glande, on note quelques formations particulières irrégulièrement distribuées : d'abord de rares tubercules typiques, à cellules géantes et double couronne épithélioïde, puis lymphoïde, quelques-uns caséifiés dans leur centre. Ces tubercules ne sont sans doute pas de date récente : il existe en effet à leur niveau une réaction fibreuse périphérique, plus ou moins annulaire, tendant à envahir le centre caséifié. Vers l'extérieur, de fins pinceaux fibreux s'en détachent, irradiant dans le parenchyme environnant. Il existe également quelques nodules simplement lymphoïdes, également en voie d'organisation fibreuse. Disons tout de suite qu'il nous a été impossible de retrouver des bacilles dans ces tubercules.

Enfin, signalons des lésions vasculaires variables : certaines veines, qu'une épaisse paroi fibreuse isole du parenchyme environnant, sont peu modifiées. D'autres ont un endothélium tuméfié, une paroi épaissie, vitreuse, d'aspect homogène, et c'est autour d'elles que les lésions cellulaires et interstitielles sont à leur maximum ; à un degré de plus, la veine est

occupée par un volumineux caillot dans lequel on retrouve quelques vestiges d'hématies et de leucocytes, et d'abondants dépôts pigmentaires. Ce caillot se continue directement avec la paroi, sans qu'il y ait trace d'endothélium. La dégénérescence hyaline est complète et massive; il ne reste plus qu'un contour estompé sans limites extérieures nettes. Cette paroi peut même se rompre, et la veine se confond alors avec le tissu environnant, fait de débris nécrosés, infiltrés de pigments, méconnaissables.

Dans le foie comme dans le rein, nous avons pu colorer de nombreux bacilles : la plupart se voient dans le sang des branches de la veine porte; on en trouve également dans le tissu cellulaire péri-artériel; nous n'avons pu en trouver dans les capillaires hépatiques; quelques-uns se montraient dans les zones de nécrose intense que nous avons rencontrées. Notons leur absence au niveau des voies biliaires. Dans les canaux biliaires volumineux, et seulement à leur niveau, nous avons rencontré un bacille ne prenant pas le Gram, probablement le *Bacterium coli* dont la présence était sans doute l'indice d'une infection *post mortem* ou agonique.

Surrénale. — Ici encore nous pouvons distinguer deux sortes de lésions :

D'abord une réaction subaiguë ou chronique : elle est constituée par une prolifération interstitielle indiscutable (hypertrophie des cellules endothéliales et de la trame conjonctive sans sclérose adulte, infiltration lymphoïde discrète), et par la présence d'adénomes corticaux, non spongiocytaires; il existe une adénomatosse diffuse du même ordre autour de la veine centrale.

Mais les lésions aiguës dominant : l'ordination a presque partout disparu; les cellules, simplement juxtaposées, montrent des dégénérescences variées (variations de taille, homogénéisation du protoplasma) allant jusqu'à la nécrose. Les spongiocytes font défaut.

Les capillaires, très congestionnés, semblent par endroits

écraser les éléments nobles. Il existe même de petites hémorragies limitées.

Nous avons trouvé de très nombreux bacilles de Koch dans la veine centrale. On peut en voir également dans l'atmosphère cellulaire, très vascularisée, de la glande.

Rate. — La rate présente une légère sclérose de sa capsule. Il existe également une sclérose périvasculaire assez marquée, centrant les corpuscules de Malpighi, et une réaction trabéculaire sous forme de bandes ou de nodules fibreux. En outre, dans la pulpe, le réticulum conjonctif est nettement accentué. Autour des artérioles sclérosées, mais sans lésion de leur tunique interne, la pulpe blanche est légèrement hyperplasiée : elle est homogène, sans centres clairs. Elle est surtout formée d'éléments mononucléés, à noyaux foncés, à chromatine bien différenciée, à protoplasma non granuleux. Il n'y a pas de réaction myéloïde.

A la périphérie, on peut distinguer, dans la pulpe rouge, la disposition en sinus (congestionnés) et en cordons. A ce niveau, les cellules du revêtement du sinus sont en réaction (évolution vers le macrophage). Dans le reste de la rate, c'est surtout l'homogénéisation qui domine et donne l'aspect de la « rate lymphosanguine » de Gauckler : congestion diffuse au milieu de laquelle on retrouve des parois sinusales fragmentées en réaction macrophagique et plasmodiale. On trouve par endroits des figures incontestables de sclérose hypertrophique pulpaire.

Les macrophages, partout très nombreux, en pleine pulpe comme dans les sinus, contiennent des débris hématiques orangeophiles ou des hématies entières, et de très rares dépôts de pigment donnant la réaction du fer.

Il existe quelques karyokinèses dans la pulpe rouge comme dans les corpuscules. Le nodule visible macroscopiquement au pôle supérieur de la rate répond à un infarctus de date relativement ancienne, comme en témoigne la réaction fibreuse qui tend à le circonscire et à l'envahir. En effet, au

sein de la lésion on rencontre des fibroblastes de plus en plus nombreux à mesure que l'on s'éloigne de la partie centrale; des bandes de collagène apparaissent à sa périphérie et y forment du tissu fibreux épais et adulte. Au contact même de l'infarctus, on retrouve les modifications précédemment décrites du tissu splénique. Notons cependant que la congestion y est plus intense, dilate les veines et les sinus et les rend plus apparents.

Les bacilles de Koch sont extrêmement nombreux; on en trouve dans tous les vaisseaux, dans les sinus. Nous n'avons pu en voir dans les cordons, non plus qu'au niveau de l'infarctus.

Pancréas. — Le pancréas est, chose curieuse, très peu touché; pourtant, ici comme ailleurs, on trouve des bacilles de Koch dans la lumière des gros vaisseaux, mais il semble que les bacilles n'aient fait que traverser la glande. Il n'y a pas de lésion cellulaire marquée. Il n'existe qu'une légère sclérose interstitielle, quelque peu infiltrée, en rapport sans doute avec la lithiase biliaire.

Moelle osseuse. — Nous avons étudié les moelles osseuses fémorale, sternale, costale et vertébrale, sur frottis et sur coupes.

Les frottis et imprégnations de moelle fémorale montrent des éléments peu nombreux, en groupes très espacés. Les aréoles graisseuses sont volumineuses. On trouve des hématies normales, sans polychromatophilie, sans anisocytose. Parmi elles, quelques normoblastes (10 pour 100 hématies) non polychromatophiles, à petit noyau contracté et central. Pas de karyokinèses ni d'émiettement nucléaire. Pas de mégaloblastes.

Les éléments de la série blanche sont peu nombreux, ce qui rend leur numération possible. Leur pourcentage donne 71 p. 100 de lymphocytes, 2 p. 100 de moyens mononucléaires, 1, 5 p. 100 de plasmazellen, 5 p. 100 de mononucléaires à protoplasma basophile et à noyau sombre, 14 p. 100 de myé-

locytes neutrophiles, 0, 5 p. 100 de myélocytes éosinophiles, 6 p. 100 de polynucléaires neutrophiles. Les lymphocytes sont pour la plupart des lymphocytes typiques. Nous n'avons pas rencontré de lymphoblastes.

Par places, il existe des cellules allongées, mononucléées, dessinant une trame interstitielle, en contact avec la paroi des aréoles graisseuses, et dont la réunion forme çà et là de véritables plasmodes.

Les moelles costale, sternale et vertébrale sont analogues; mais les hématies sont plus rares. Il existe 3 normoblastes pour 100 hématies, 1 normoblaste pour 200 leucocytes.

Sur coupe, on voit mieux encore qu'il s'agit d'une moelle graisseuse pauvre en cellules, sans sclérose aucune, sans dépôt pigmentaire. Il nous a été impossible d'y découvrir le moindre bacille de Koch.

Il s'agissait en somme d'une malade atteinte de tuberculose pulmonaire chronique qui présentait surtout à son entrée des signes de néphrite, néphrite azotémique, avec rétention chlorurée et anémie intense. Ces phénomènes restèrent stationnaires et même parurent s'amender; la tuberculose passa au premier plan, et la maladie évolua en 2 mois comme la classique phtisie galopante. Rappelons le développement, un mois environ avant la mort, de symptômes cardiaques, mal caractérisés cliniquement, et surtout la production d'un pyopneumothorax terminal : les phénomènes particulièrement bruyants qu'il entraîna, l'intense fièvre hectique qui déjà durait depuis plusieurs semaines empêchèrent de mieux déterminer l'expression clinique de l'envahissement massif du sang par les bacilles tuberculeux.

A l'autopsie, trois ordres de lésions : 1° des lésions non douteuses de tuberculose classique : lésions ulcéreuses des poumons, tubercules fibreux anciens du foie; 2° des lésions chroniques, surrénalite chronique avec adénomes, et surtout néphrite interstitielle sur laquelle nous aurons à revenir; 3° des lésions diffuses, suraiguës, des reins, des surrénales, du foie et de la rate.

Tout d'abord l'anémie que nous avons constatée chez notre malade nous semble avoir présenté quelques points intéressants : peut-être la tuberculose, à coup sûr la néphrite en étaient responsables; nous connaissons bien en effet le type du brightique azotémique jeune, avec forte anémie pouvant parfois même prendre le type pernicieux.

Cette anémie, d'abord moyenne, avec polynucléose progressa rapidement avec la cachexie. Dans les derniers jours, elle revêtit l'aspect pernicieux; elle descendit jusqu'à 1.200.000 hématies, s'accompagnant de polychromatophilie, de poïkilocytose et d'anisocytose et d'augmentation notable de la valeur globulaire qui était très supérieure à l'unité; il fut possible de déceler des normoblastes dans le sang. Cette réaction myéloïde aurait pu être considérée comme l'indice d'un processus de régénération sanguine. Or l'autopsie ne confirma pas cette donnée : la moelle osseuse était grasseuse, visiblement hypoplastique. Il semble donc plus vraisemblable de considérer dans notre observation cette réaction myéloïde normoblastique du sang, non pas comme le signe d'une régénération sanguine dans la

moelle, mais comme le témoin de l'épuisement de celle-ci, la moelle mettant en circulation jusqu'à ses éléments fixes. Ainsi s'expliquerait la discordance si fréquemment constatée entre les interprétations actuelles des données hématologiques et les constatations anatomo-pathologiques.

Au point de vue histologique, l'endocardite mitrale, que nous avons étudiée, répond bien au type décrit, par Braillon, dans sa thèse : « L'endocardite tuberculeuse, dit-il, est localisée, nettement juxta-marginale. Là où cessent la pseudo-membrane fibrineuse et la néo-membrane conjonctive qui constituent la saillie végétante, l'endocarde reprend très rapidement son épaisseur et son aspect normaux » (32). L'absence d'organisation est toujours notée. Mais il est un point par où notre observation se distingue de la façon la plus nette : tous les auteurs insistent sur la rareté des bacilles et la difficulté qu'il y a à les mettre en évidence : Braillon, à la suite de Jousset, a recours à la digestion chlorhydropeptique; Londe et Petit (81), Lion, Étienne (51) ne découvrent sur coupe que quelques bacilles isolés, et en multipliant les examens; la plupart des auteurs ne peuvent démontrer la présence du bacille que par l'inoculation. Seules se rapprochent à ce point de vue de notre cas les lésions obtenues chez le lapin par Léon Bernard et Salomon qui injectèrent des cultures virulentes directement dans le ventricule (16 et 17).

Peut-être la lésion cardiaque était-elle, dans notre cas, antérieure aux lésions parenchymateuses diffuses.

Un mois, en effet, avant la mort, l'auscultation fit entendre un bruit, surajouté, dont l'interprétation certaine ne put être donnée à cette époque. Il traduisait très vraisemblablement l'établissement de l'endocardite mitrale : celle-ci, ayant évolué à bas bruit, a peut-être été l'origine de la bacillémie terminale ; la consistance friable de la végétation a favorisé peut-être son émiettement et la production d'embolies microbiennes. N'oublions pas cependant que l'action du pneumothorax peut être, elle aussi, invoquée dans l'éclosion des accidents généraux.

Un dernier point qui nous paraît à retenir dans l'histoire de notre malade est le rapport qui peut exister entre sa néphrite ancienne incontestable et la poussée récente suraiguë qui s'est greffée sur elle.

Dans notre cas, la série des inoculations négatives nous paraît surtout impressionnante. Peut-être une constatation négative isolée n'aurait eu en elle-même qu'une valeur relative. Mais quand, en deux mois, à cinq reprises différentes, des quantités considérables d'urine sont inoculées sans provoquer aucune lésion tuberculeuse, ce résultat nous paraît suffisamment probant pour qu'on puisse affirmer d'une manière absolue que la bacillurie n'existait pas. Du reste, l'histologie nous a montré, non seulement la dissociation entre deux ordres de lésions, mais leur opposition même : malgré une dissémination bacillaire inouïe, il nous a été impossible de colorer le moindre bacille de Koch et de mettre en évidence des lésions aiguës au niveau des lésions scléreuses et des glomérules. Tout s'est passé comme

si la bacillémie tuberculeuse avait envahi le rein par la voie artérielle en respectant le système des capillaires glomérulaires. Cette dualité répond bien d'ailleurs à l'histoire clinique en deux temps : phase de brightisme, phase de phtisie galopante, sans que la néphrite et la tuberculose nous aient paru évoluer parallèlement.

Ces considérations nous permettent de penser que, dans notre cas, la tuberculose n'a touché le rein qu'à la phase ultime, au moment de la dissémination bacillaire. Quant à la néphrite chronique préexistante, elle rentre dans ces cas, aujourd'hui encore les plus fréquents, où l'étiologie du mal de Bright ne peut être dépistée. Tout permet, nous semble-t-il, d'écarter l'origine tuberculeuse de cette néphrite chronique.

Nous en arrivons maintenant aux lésions parenchymateuses aiguës : elles relèvent, à notre avis, de l'envahissement du sang par des bacilles de Koch en nombre considérable, envahissement foudroyant dont nous n'avons pas retrouvé l'analogue dans la pathologie humaine ou expérimentale (1).

Cette bacillémie nous paraît indiscutable ; l'existence du bacille de Koch, mis en évidence dans les points les plus variables, toujours dans la lumière des vaisseaux, en dehors de toute lésion de leurs parois, indépendamment de toute thrombose, nous paraît trancher la ques-

(1) On pourrait peut-être nous objecter que Durand-Fardel dans sa thèse a figuré un glomérule et des artérioles bourrés de bacilles dans un rein de tuberculeux (obs. 3 de sa thèse). Mais d'une part, il ne s'agit pas là de bacilles présents dans les vaisseaux, même volumineux, de tous les viscères, comme dans notre cas, mais d'embolies isolées dans quelques points. D'autre part, la technique histologique suivie par cet auteur n'est que sommairement indiquée, et en particulier, le fait d'employer la rubine au lieu de la fuchsine basique dans la coloration de Ziehl nous paraît lui enlever toute garantie.

tion. Ce bacille était virulent pour le cobaye, comme le montra l'inoculation du fragment de végétation valvulaire.

Sans que nous puissions fixer de date, tout nous montre qu'il s'agit de *bacillémie terminale*. L'intensité même de l'invasion sanguine nous le ferait admettre. Et, d'autre part, une inoculation massive de sang au cobaye, faite, il est vrai, plus d'un mois avant l'issue fatale, avait été négative. D'autre part, le degré même et le caractère des lésions permettent d'écarter nettement l'hypothèse d'un envahissement du sang strictement agonique ou *post mortem*.

Il s'agit aussi de tout autre chose que de cette septicémie qui, d'après certaines publications, surtout étrangères, existerait de façon permanente et constante chez les tuberculeux chroniques. Son existence, d'ailleurs, ne peut être regardée comme actuellement démontrée, et d'importants travaux récents permettent même de la mettre sérieusement en doute. Nous retrouverons d'ailleurs ce point tout à l'heure. Quoi qu'il en soit, cette septicémie chronique n'existait pas chez notre malade, comme en témoignent les inoculations négatives que nous avons relatées.

D'autre part, cette septicémie, histologiquement constatée, n'a aucun point commun, nous semble-t-il, avec certains états aigus mis sur le compte de la dissémination bacillaire : bacillémie de Jousset, typhobacillose de Landouzy.

Cette dernière, d'après la définition même de M. Landouzy et les constatations expérimentales rapportées par

Gougerot (58), ne comporterait que peu de lésions : « Il y un véritable paradoxe entre la symptomatologie et l'anatomie pathologique, un contraste frappant entre l'importance des symptômes et l'autopsie, où on ne trouve rien ». Dans la bacillémie de Jousset, qui peut n'avoir qu'une symptomatologie à peine indiquée, les bacilles en circulation seraient toujours peu nombreux et seules des méthodes spéciales pourraient révéler leur présence dans le parenchyme ou le sang circulant.

Il pouvait sembler également que nous étions en présence de la réalisation chez l'homme de ce que l'on a accoutumé d'appeler le type Yersin, septicémie obtenue chez le lapin au moyen d'injections intraveineuses de bacilles tuberculeux virulents, entraînant la mort en trois semaines en moyenne, ne produisant que des lésions diffuses congestives et dégénératives. C'est ainsi du moins que se la représentent les auteurs qui ont étayé leurs hypothèses de pathologie générale et de clinique sur les constatations expérimentales de Yersin. Mais si nous nous reportons au mémoire original de Yersin. (*Étude sur le développement du tubercule expérimental, Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 245), mémoire destiné à vérifier la théorie de Koch et de Metchnikoff sur le rôle actif primordial des leucocytes dans la genèse du tubercule, nous voyons qu'il est impossible d'y retrouver un type anatomo-clinique spécial, et que les seules modifications qu'il décrit traduisent l'édification progressive d'un follicule tuberculeux typique péri-capillaire. En suivant les expériences de l'auteur, tandis que dans les premiers jours n'existent que

des lésions d'endocapillarite avec multiplication des bacilles, on voit, au treizième jour, « les tubercules commencer à se former » ; au quinzième, « dans le foie, les tubercules grossissent... Comme dans la rate, on observe avec une grande netteté la formation des cellules géantes au centre des nodules tuberculeux ». Ces tubercules se multiplient les jours suivants, et Yersin conclut : « Les animaux sont épuisés et meurent toujours avant que le tubercule ait commencé à se caséifier. A l'autopsie aucun tubercule apparent. » Autrement dit, pas de tubercule macroscopique. C'est donc par un véritable abus de langage que l'on a assimilé la tuberculose du type Yersin à des tuberculoses non folliculaires.

Rien dans la précédente description ne permet en tout cas d'établir d'analogie avec les lésions brutales, parenchymateuses et périvasculaires que nous avons constatées, lésions massives, inorganisées, sans rapport aucun avec les lésions tuberculeuses habituelles.

Nombre énorme des bacilles de Koch constatés sur les coupes ; lésions intenses diffuses, non électives, atteignant à la fois le parenchyme, le tissu interstitiel et les vaisseaux ; lésions nodulaires sans processus de caséification, sans réaction épithélioïde ou lymphoïde ; tendances nécrotique et hémorragique : tels sont les caractères particuliers de cette toxi-infection sanguine. Il ne semble pas que pareilles lésions aient été décrites dans la tuberculose aiguë humaine ou expérimentale. Elles ne rappellent que les lésions dues à certaines septicémies ou toxémies, celles, par exemple, que peut réaliser chez l'animal l'intoxication phosphorée.

Plus d'un serait tenté sans doute d'expliquer ce type anatomique spécial par une virulence particulière du bacille en circulation : se comportant comme un agent pathogène banal, à virulence exaltée, il n'aurait pu provoquer ses réactions spécifiques habituelles. Mais de cette virulence exaltée nous n'avons pas la preuve, et cela suffirait pour ôter à l'argument toute valeur. Et d'autre part il ne faut, à notre avis, soulever la question de virulence qu'avec une extrême prudence, lorsqu'il s'agit du bacille tuberculeux. Bien des théories pathogéniques se sont édifiées sur cette base fragile d'une modification particulière et hypothétique de la virulence du bacille de Koch : aucune n'est restée debout. On a pensé par exemple expliquer la bénignité du lupus, la guérison spontanée des tuberculides, en attribuant ces lésions à des bacilles de virulence atténuée. On a fait des théories analogues à propos des tuberculoses chirurgicales. Qu'en reste-t-il à l'heure actuelle ? Il a été démontré, il y a longtemps déjà, par Auclair en particulier, qu'entre la virulence des bacilles provenant d'une granulie, d'un lupus ou d'un ganglion scrofuleux, il n'y a, expérimentalement, aucune différence appréciable. Les recherches récentes de M. Burnet (37) confirment d'ailleurs toutes ces constatations plus anciennes.

Que le nombre colossal de bacilles envahissant le milieu sanguin soit pour quelque chose dans le caractère si singulier des lésions que nous avons observées, cela ne paraît pas faire de doute. Mais le nombre à lui seul ne saurait tout expliquer. Dans l'expérience de Yersin, la mort précoce de l'animal est obtenue précé-

sément par l'inoculation intraveineuse d'une quantité considérable de bacilles. Et pourtant, comme nous l'avons fait remarquer plus haut, les lésions décrites par Yersin n'ont aucune analogie avec celles de notre cas.

Il importe de noter que la tuberculose dite « type Yersin » s'obtient en inoculant par la voie sanguine un *animal neuf*. C'est une tuberculose de première inoculation. Cette considération suffirait à empêcher toute assimilation entre ce type et celui qu'a présenté notre malade, entre la bacillémie initiale de Yersin et notre bacillémie terminale. D'ailleurs, dans les expériences que nous aurons à relater plus loin, jamais chez l'animal neuf nous n'avons obtenu de lésions semblables.

Pour trouver des analogies expérimentales à notre observation, il faut les chercher dans les études faites ces dernières années sur la réinfection tuberculeuse et le phénomène de Koch. Le côté le plus intéressant au point de vue pratique, dans le phénomène de Koch, c'est l'immunité du sujet tuberculeux à l'égard des réinfections par de petites quantités de bacilles. Mais l'hypersensibilité aux réinfections massives ne présente pas théoriquement un moindre intérêt. Les expériences qui la mettent en lumière ne sont pas très nombreuses dans la littérature, mais elles sont très frappantes. Les plus anciennes sont celles d'O. Bail (10 et 11). Des cobayes tuberculeux sont inoculés dans le péritoine avec une émulsion de bacilles tuberculeux vivants : ils succombent avec des phénomènes de péritonite suraiguë qui apparaissent dans l'heure qui suit l'inoculation et amènent la mort dans l'espace de huit heures en

moyenne. L'exsudat péritonéal présente des bacilles libres ou englobés par des macrophages, de nombreux lymphocytes. Si l'on injecte à des animaux neufs cet exsudat péritonéal mélangé à des bacilles de Koch, on produit la mort rapide en vingt heures environ.

Il y a une analogie singulière entre ces expériences et la mort rapide des animaux tuberculeux à qui l'on injecte une forte dose de tuberculine.

Il semble du reste que ce soient surtout les réactions tuberculiniques que l'on ait tenté d'élucider; dès les premières recherches de von Pirquet sur l'allergie vaccinale, on vit l'étroit rapport qui les unissait.

Nous avons déjà parlé de l'échec des expériences dans lesquelles on tenta de reproduire les lésions des phtisiques par injection de tuberculine à un animal neuf. Pour un tel organisme, la tuberculine n'est pas un poison. Les recherches de Hamburger sont particulièrement saisissantes à cet égard. Il a injecté des doses considérables de tuberculine à 43 enfants de 3 à 14 ans, chez lesquels la cutiréaction était négative. Une fois même, à une enfant de douze ans, il injecta un gramme de tuberculine brute. Jamais il ne vit la moindre réaction pathologique, jamais la moindre élévation de température (63, 64, 65).

Au contraire, le cas classique de Burkhardt, dont nous avons déjà parlé, est l'exemple le plus typique de l'hypertoxicité de la tuberculine pour le tuberculeux. A l'heure actuelle, nous pouvons l'interpréter plus exactement qu'il ne le fut à son époque, alors qu'on ignorait tout de l'hypersensibilité acquise : en particulier, et

nous intéressant par là directement dans cette thèse, il nous montre que les réactions allergiques à la tuberculine peuvent se traduire, en clinique comme à l'autopsie, par une néphrite aiguë. Rappelons que, dans cette observation, l'examen histologique décèle des lésions qui rappellent de bien près celles dont nous recherchons la genèse et que notre observation réalisait au plus haut point : nécrose massive des cellules des tubuli, inflammation interstitielle aiguë (œdème et afflux de polynucléaires), congestion allant jusqu'à l'hémorragie ; comme dans notre cas, les glomérules étaient restés à peu près intacts.

Aussi bien dans l'ensemble, est-ce l'anaphylaxie à la tuberculine que l'on a étudiée dans des expériences que nous avons tenté de reproduire. C'est à elle aussi que Gougerot fait allusion dans différentes publications récentes (59, 61) ; ici encore faut-il distinguer dans les multiples hypothèses qu'il soulève ; tantôt il parle d'anaphylaxie à la tuberculine, tantôt de sensibilisation *par* la tuberculine. Ce dernier point est plus contestable.

Quoi qu'il en soit, tout le monde est d'accord à l'heure actuelle pour admettre l'état allergique du tuberculeux vis-à-vis du bacille et des poisons qu'il secrète. « Constantement dans la tuberculose, il y a anaphylaxie persistante avec périodes alternantes... Sans doute il y a aussi un effort continu de la maladie vers l'immunité... Mais il n'y a pas de disparition de l'état anaphylactique coexistant. » (Courmont) (47). D'ailleurs, dans l'état d'allergie, il y a à la fois immunité envers certaines doses et hypersensibilité envers d'autres : cette conception

fondamentale, établie par Von Pirquet dans l'allergie vaccinale et sérique, Römer l'a démontrée expérimentalement dans l'allergie à la tuberculose.

*
* *

Nous avons tenté de reproduire les différentes réactions anaphylactiques dans la tuberculose.

Si la pathogénie que nous avons invoquée était vraie, nous devions ainsi réaliser des lésions rénales aiguës.

Nos expériences sur le cobaye et le lapin sont restées jusqu'à présent infructueuses, mais nos expériences sur le chien nous ont apporté des arguments frappants en faveur de notre théorie (101).

Nos expériences ont tout d'abord porté sur le cobaye; elles ont été conduites comme suit :

1° Réinoculation de bacilles tuberculeux à des cobayes déjà tuberculeux.

C'est l'expérience même de Bail que nous citions tout à l'heure. Rappelons qu'en réinoculant par voie intratrachéale des doses massives de bacilles de Koch à des cobayes tuberculeux, MM. Bezançon et H. de Serbonnes ont obtenu dans le poumon des lésions nécrotiques et hémorragiques suraiguës (31).

Nous avons pratiqué huit séries d'expériences portant sur 22 animaux. Une seule fois (cobayes 28 et 29), l'injection fut pratiquée par voie intra-veineuse; les autres fois nous avons employé la voie péritonéale. La quantité de bacilles injectés fut comprise entre 5 et 8 milligrammes de culture sur pomme de terre glycinée.

Dans la plupart de nos expériences, les animaux se

montrèrent immunisés contre les doses que nous employions et ne manifestèrent aucune réaction appréciable ¹. Trois fois seulement les animaux moururent dans un délai de cinq heures (cobaye 49), de quatorze heures (cobaye 52) et dix-neuf heures (cobaye 22). Dans les trois cas, il existait une péritonite hémorragique : le liquide du cobaye 49 montrait de nombreux bacilles phagocytés; dans le liquide du cobaye 22, on ne voyait que des formes granuleuses ou des granulations isolées ayant gardé le Ziehl; les leucocytes étaient méconnaissables; enfin, dans le liquide du cobaye 52, sans que nous en puissions donner d'explication valable, il nous fut impossible de colorer un seul bacille de Koch.

Au point de vue qui nous occupe, nous n'avons obtenu aucune lésion rénale caractéristique : la légère cytolysé des tubuli, la faible congestion de l'écorce étaient loin de rappeler les graves altérations que nous cherchions à reproduire.

2° Dans d'autres séries d'expérience, nous avons échoué, même au point de vue de l'évolution clinique :

a) Après Bail (12), Onaka (90), nous avons tenté de provoquer l'hypersensibilité à la tuberculine par injection d'extrait d'organe tuberculeux. Dans nos expériences, au nombre de quatre, nous n'avons obtenu aucune réaction anaphylactique. Il est probable, comme le montre Bail (13) que la question de dose est capitale et des recherches ultérieures permettront seules de

(1) Nous n'avons pas pris leur température. Une élévation thermique a donc pu passer inaperçue.

vérifier ce point important dans la pathologie de la tuberculose.

b) Nombre d'auteurs ont recherché si le sérum des tuberculeux ne possédait pas soit un pouvoir lytique vis-à-vis du bacille de Koch, soit une action « préparante » vis-à-vis de la tuberculine « déchaînante ». C'est l'expérience capitale de M. Nicolle à propos du bacille diphtérique. Bail, Yamamouchi ont obtenu des résultats analogues dans la tuberculose; la plupart des auteurs cependant ont échoué dans des expériences identiques [Novotny (89), Joseph (69), etc.]. Peut-être, comme l'a soutenu Austrian (8), ne faudrait-il employer que le sérum de sujets particulièrement sensibles à la tuberculine ⁽¹⁾.

Nos expériences ont porté sur dix animaux. Elles furent toutes négatives, que l'injection déchaînante fût faite dans le péritoine ou dans la veine jugulaire.

c) Enfin, nous avons essayé de reproduire « l'anaphylotoxine » de Friedberger et Schütze (55), en plaçant des bacilles en contact avec du sérum. Que celui-ci provînt d'un phthisique, d'un homme sain ou d'un cobaye, que le contact ait été ou non prolongé, les bacilles ainsi injectés ne firent preuve d'aucune toxicité particulière les six animaux ainsi inoculés présentèrent une tuberculose banale à évolution chronique.

Nous avons également tenté quelques expériences sur le lapin. Sept animaux inoculés soit avec du bacille humain (lapins 6, 7, 10), soit avec du bacille bovin

⁽¹⁾ Dans le cas d'Austrian, la simple cutiréaction, qui était d'une rare intensité, provoquait une forte élévation de température et du gonflement des ganglions.

(lapins 5, 11, 14 15) servirent de témoins. Dans tous ces cas, les reins ne montrèrent que des tubercules isolés. Nous avons pratiqué des réinoculations de bacilles soit par voie veineuse (lapins 4, 8, et 16), soit par voie cardiaque (lapins 12 et 13).

Nous avons également injecté un gramme de tuberculine brute soit sous la peau (lapin 18), soit dans les veines (lapin 19).

Bien que dans trois cas (lapins 16, 18, 19), nous ayions obtenu la mort de l'animal dans un délai de 12 à 24 heures, nous n'avons pas obtenu de lésions rénales aiguës comparables à celles de l'homme.

Enfin, nous avons expérimenté sur le chien. Pour nous rapprocher autant que possible des conditions humaines, nous nous sommes servis de chiens spontanément tuberculeux. La tuberculose spontanée du chien, — d'origine humaine le plus souvent — est en effet de toutes les tuberculoses animales celle qui se rapproche le plus de la phtisie de l'homme. Même évolution clinique, même cachexie terminale, mêmes lésions aussi, bien souvent, car si l'on excepte les tubercules du myocarde qui lui sont spéciaux, on retrouve, chez le chien comme chez l'homme, la broncho-pneumonie et les cavernes pulmonaires, la pneumonie caséuse, les adénites médiastinales, les pleurésies serofibrineuses à bacilles de Koch, etc.

Grâce à la grande obligeance de MM. les Professeurs Petit et Cadiot, d'Alfort, que nous sommes heureux de remercier ici, nous avons pu réunir un certain nombre de faits que nous allons citer rapidement.

Tout d'abord, nous avons examiné les reins de neuf chiens atteints de tuberculose pulmonaire. Voici brièvement le résultat de ces examens :

CHIEN 1. — Gros abcès froid des ganglions médiastinaux.
Reins normaux.

CHIEN 2. — Médiastinite caséuse et pleurésie purulente gauche à bacilles de Koch. Tubercules dans le poumon.

Reins : graves lésions tubulaires généralisées.

CHIEN 3. — Cavernes pulmonaires bilatérales. Nombreux tubercules caséifiés du foie.

Reins : très graves lésions tubulaires. Congestion assez marquée.

CHIEN 4. — Tuberculose du péricarde et du myocarde.

Quelques tubercules de la plèvre et du corps des vertèbres dorsales.

Reins normaux.

CHIEN 5. — Tuberculose du péricarde et du myocarde.

Les reins présentent : 1° une néphrite chronique légère ; 2° de nombreux tubercules atypiques au milieu de zones mal limitées d'infiltrations leucocytiques.

Dans le reste du parenchyme, on trouve des tubes bien conservés, à épithélium régulier, à lumière libre.

CHIEN 6. — Broncho-pneumonie tuberculeuse. Cancer de la capsule surrénale gauche.

Nous n'avons pu examiner qu'un seul rein.

Il est atteint de néphrite chronique très intense. On y remarque un tubercule gros comme une noisette, qu'à l'examen macroscopique, on avait pris pour une propagation de la tumeur voisine.

CHIEN 7. — Tubercules du poumon.

On note une néphrite antérieure très marquée; au milieu un tubercule bien isolé.

CHIEN 8. — Pleurésie fibrineuse.

Néphrite interstitielle ancienne très intense.

CHIEN 9. — Péricardite à gros épanchement.

Néphrite interstitielle légère. Les tubes sont peu touchés.

Les reins des chiens tuberculeux peuvent donc se présenter sous des aspects variables :

On peut tout d'abord constater des formations tuberculeuses certaines : tubercules et infiltrats.

Puis des lésions de néphrite chronique, néphrite interstitielle, scléreuse; mais ici, plus encore que pour l'homme, il faut faire les plus expresses réserves, la néphrite chronique étant presque la règle chez les chiens âgés, tuberculeux ou non.

Enfin, des lésions parenchymateuses aiguës; mais il importe de noter que les deux chiens chez lesquels nous les avons relevées étaient morts spontanément de leur tuberculose, et que nous ne savons exactement dans quels délais l'autopsie a pu être faite, ni à quel point l'autolyse peut avoir joué son rôle. Il est possible d'ailleurs que par un même mécanisme le chien tuberculeux fasse les mêmes lésions terminales que l'homme phthisique.

Dans l'ensemble, d'après ces constatations, nous pouvions admettre que le chien tuberculeux sacrifié, et dont les reins ont pu être mis à l'abri de tout processus d'autolyse, ne présente que des lésions tubulaires rares ou médiocres. Nous avons donc là un terrain de choix pour expérimenter.

Nos expériences ont porté sur deux chiens tuberculeux. Nous avons chaque fois inoculé dans le ventricule gauche, par ponction directe, une émulsion de bacilles de Koch : la quantité injectée a chaque fois été de 8 à

10 milligrammes de culture de bacille humain, faite sur pomme de terre glycinée, vieille de un mois. L'émulsion était tout d'abord faite au moyen de quelques gouttes de bile de bœuf stérile, puis avec 5 centimètres cubes d'eau physiologique stérile.

Nous avons naturellement inoculé chaque fois de façon identique un chien neuf : deux fois (chiens 10 et 11), il s'agissait d'animaux parfaitement sains ; une fois (chien 12) d'un animal en bon état, mais atteint de pleurésie purulente droite, non tuberculeux comme le montrèrent, avec l'examen histologique, les tuberculino-réactions négatives faites à Alfort, d'abord, puis une seconde fois dans notre laboratoire ¹.

Chez nos trois témoins, nous avons obtenu une granulie confluyente particulièrement intense. Dans le premier cas, la survie fut de quatorze jours ; dans le second cas, le chien fut tué dans les mêmes délais ; dans les deux cas, les reins ne constituent plus qu'un infiltrat tuberculeux massif : centres épithélioïdes avec zones leucocytiques s'accolant les uns aux autres, sans cellules géantes, bourrés de bacilles qui, par endroits, forment une véritable nappe. Les tubes qui subsistent présentent des altérations variables : c'est ainsi que chez le chien 10, chez qui pourtant l'infiltration tuberculeuse est au maximum, on trouve des blocs de tubes normaux. Par ailleurs, — si nous exceptons les tubes envahis eux-mêmes

(1) Un troisième chien tuberculeux avait été inoculé et mourut une heure après. Mais il s'était produit pendant l'injection un pneumothorax gauche. Malgré la présence de lésions congestives et nécrotiques aiguës des parenchymes, nous préférons écarter cette expérience.

ou étouffés entre deux centres tuberculeux — les tubes à un petit grossissement paraissent réguliers, à lumière libre. A l'immersion on voit que le protoplasme est homogène, sans striation basale ni granulations. Ce n'est que de loin en loin que la nécrose cellulaire s'accroît. Nous sommes bien loin des lésions que nous avons en vue.

Le troisième chien fut tué au quatrième jour. On voit dans ses reins de nombreux tubercules s'édifier, sans cellules géantes, autour ou auprès des glomérules où se sont arrêtés les bacilles. Déjà, du reste, M. Petit (91) avait insisté sur l'absence de cellule géante dans la tuberculose spontanée du chien.

Les lésions cellulaires sont du même ordre que chez deux chiens précédents.

Au contraire, les deux chiens tuberculeux qui servirent à nos expériences se comportèrent comme suit :

CHIEN 13. — Tuberculeux. Très amaigri. Très dyspnéique. Température oscillant entre 36° 5 et 37°.

Le 2 décembre, inoculation intracardiaque de bacilles de Koch.

L'animal se couche et meurt sans réaction clinique apparente 16 heures après l'injection. A ce moment, la température était remontée à 38°.

L'autopsie montra une ancienne pleurésie à liquide louche du côté droit.

On note une congestion interne du foie, des reins surtout qui sont d'un rouge violacé et comme injectés. Il existe dans la plèvre gauche un léger épanchement hémorragique.

Les lésions histologiques, constatées dans les reins, atteignent la totalité de l'organe; elles sont constituées par une

congestion marquée, des hémorragies glomérulaires, de la nécrose aiguë des cellules des tubuli.

C'est un point d'une de ces préparations que nous avons fait figurer. (Planche I, fig. 2).

CHIEN 14. — Chien tuberculeux amaigri. Etat général assez bon en apparence. Température oscillant entre 38° et 39°.

Inoculation le 25 février, à 8 heures du matin. Dyspnée, affaiblissement progressif. *Le chien meurt 9 heures après l'inoculation*; la température rectale est descendue à cet instant à 34° 5.

L'autopsie montra une double pleurésie tuberculeuse, des tubercules des deux poumons, quelques tubercules du foie et des tubercules des reins.

En dehors de ces lésions spécifiques, l'examen histologique nous montra comme chez l'animal précédent des altérations aiguës du parenchyme rénal : congestion intense, hémorragies, nécrose cellulaire des tubuli.

De ces expériences et de ces examens, sur lesquels nous nous proposons de revenir ailleurs avec plus de détails, nous voudrions surtout retenir les points suivants :

L'inoculation intracardiaque d'une quantité considérable de bacilles tuberculeux entraîne en quelques heures la mort du chien déjà tuberculeux; chez l'animal neuf, quelle que soit la dose inoculée, les lésions, si massives soient-elles, ont besoin d'un laps de temps assez long pour se constituer et entraîner la mort.

Sans doute, l'on savait déjà qu'une tuberculisation antérieure, en même temps qu'elle crée souvent l'immunité, crée aussi une hypersensibilité particulière. Römer et Joseph (104) surtout, expérimentant sur la brebis, ont

vu qu'une tuberculose locale de première inoculation, en même temps qu'elle immunisait l'animal contre des doses petites ou moyennes de bacilles, le sensibilisait contre des doses considérables brusquement introduites dans la circulation.

Le professeur de Marburg, à qui l'on doit tant de travaux importants sur la réinfection tuberculeuse et la phthisiogenèse, a établi que le mouton porteur d'une tuberculose sous-cutanée de première inoculation, tuberculose qui reste locale pendant fort longtemps et dont l'évolution est bénigne, est complètement immunisé contre l'injection intraveineuse d'une dose de bacilles tuberculeux virulents équivalente à 2 dixièmes de milligramme par 10 kilogrammes d'animal. Cette même dose tue régulièrement en 2 mois l'animal neuf en produisant une tuberculose miliaire aiguë des poumons. L'animal neuf ne commence à réagir qu'après une période d'incubation tout à fait silencieuse qui dure plusieurs jours. Au contraire, l'animal tuberculeux réagit aussitôt, dans les premières 24 heures, à l'inoculation intraveineuse, par une élévation brusque et considérable de température; mais la fièvre tombe rapidement et l'animal guérit, comme le démontrent et l'évolution clinique et l'autopsie. Si l'on porte la dose de bacilles injectés à 1 milligramme par 10 kilogrammes d'animal, ces réactions immédiates sont beaucoup plus vives; la température dépasse 41°; il existe une dyspnée intense. Néanmoins, sur 3 moutons tuberculeux ainsi traités deux ont résisté, témoignant ainsi d'une immunité extrêmement solide. *Mais un troisième*

a succombé en 2 jours; à l'autopsie, la cavité thoracique contient une abondante sérosité jaune clair; les lobes supérieurs des poumons sont d'un rouge sombre, et à la coupe, il s'en écoule un liquide rougeâtre très écumeux. A l'examen histologique, œdème pulmonaire intense. Aucune altération tuberculeuse du poumon.

Ici, l'hypersensibilité qui accompagne toujours l'immunité tuberculeuse — et qui chez les autres animaux ne s'est manifestée que par la réaction fébrile précoce — a amené la mort brutale, en 2 jours.

Peut-être la voie veineuse employée pour la réinoculation explique-t-elle que les phénomènes brutaux d'œdème pulmonaire aigu aient été les plus importants et en fait soient les seuls signalés. Dans nos cas, l'inoculation intracardiaque, faite directement dans la grande circulation, semble déterminer le maximum de lésions au rein, comme nous le voyons également chez nos animaux témoins. Aussi est-ce dans ces viscères que nous constatons surtout la nécrose et la congestion,

*
* *

En nous servant d'animaux spontanément tuberculeux, et chez lesquels la tuberculose présente d'étroites analogies avec la phtisie de l'homme, nous avons, en injectant des bacilles dans la grande circulation, provoqué des lésions rénales dont l'identité est presque complète avec les lésions humaines que nous avons rencontrées. (Voir notre Planche I).

Avions-nous des raisons d'affirmer l'existence d'une bacillémie terminale chez l'homme phtisique?

Tout d'abord, cette bacillémie terminale, si elle existait, était pour nous tout à fait indépendante de cette bacillémie permanente, chronique que certains auteurs, en particulier en Allemagne, ont récemment décrite dans la tuberculose.

A en croire Rumpf (106), Kurashige, et quelques autres, on rencontrerait le bacille de Koch cent fois sur cent dans le sang des tuberculeux pulmonaires chroniques; il y serait même assez abondant, puisque Kurashige, dans le culot de 1 centimètre cube de sang traité par l'antiformine et étalé sur lame, trouve de 30 à 40 bacilles. Bien mieux, cette constatation serait assez fréquente chez des gens cliniquement sains, et dans ces cas, on verrait souvent se développer ultérieurement une tuberculose localisée.

Il ne nous semble pas que ces affirmations puissent être prises au pied de la lettre.

En Allemagne : Bacmeister (9), Kahn (73) après Ziegler ont montré les erreurs dues à la technique, et Querner (95), par une méthode rigoureuse, n'a pas eu 1 cas positif sur 37.

En France, MM. Nobécourt et Darré (88) n'avaient que 4 cas positifs sur 40; MM. Léon Bernard, Debré et Baron (27) que 4 cas positifs sur 36.

MM. Rist et Armand-Delille (100) ont un pourcentage moindre encore.

Nous-même, recherchant la présence des bacilles par l'inoculation de 20 centimètres cubes de sang sous la peau de deux cobayes, et seulement dans des cas où nous avions des raisons sérieuses de soupçonner une

dissémination bacillaire. nous avons eu 5 inoculations positives sur 25.

Nous pouvons donc considérer que la bacillémie terminale, si elle existe, et lorsqu'elle existe, ne peut pas être un cas particulier d'une bacillémie banale.

Remarquons d'ailleurs que Schnitter (108) avait déjà vu que la constatation de bacilles dans le sang était un signe précurseur d'une mort prochaine.

Les nombreuses inoculations d'organes que nous avons effectuées et que nous avons déjà citées nous paraissent plaider dans le sens d'une dissémination bacillaire terminale.

Nous avons vu que l'inoculation d'organes pris au hasard, même histologiquement sains (peau, muscle) et prélevés dans de rigoureuses conditions, était le plus souvent positive.

Reste à nous expliquer ce résultat surprenant.

Il pouvait s'agir tout d'abord de faute de technique.

On a déjà mentionné les causes d'erreurs inhérentes aux prélèvements eux-mêmes : souillure par les lésions d'organes adjacents que l'on ouvre avec les mêmes instruments, par les autopsies voisines, par le milieu même de l'amphithéâtre. M. Mosny (84), à la Société médicale des hôpitaux, a naguère insisté sur ce point. Il nous semble que la technique rigoureuse suivie par nous et que les conditions très favorables de nos prélèvements presque toujours très précoces, et faits hors de la salle d'autopsie, nous permettent d'écarter cette objection.

Ces mêmes conditions, comme aussi la biologie du

bacille de Koch ne permettent pas de s'arrêter à l'hypothèse d'un envahissement *post mortem* de l'organisme par le bacille des lésions pulmonaires.

Nous devons donc penser qu'il existe une dissémination bacillaire généralisée, qui s'est évidemment faite par voie sanguine pendant la vie.

Mais il pouvait s'agir soit d'une dissémination agonique « bacillémie passive » pourrait-on dire, soit d'une poussée bacillémique active, décharge bacillaire qui déchaînant les accidents terminaux, expliquerait les lésions aiguës que l'on constate.

Sans doute, il est difficile de démontrer directement l'impossibilité ou l'absence d'une bacillémie agonique chez les tuberculeux. Dans ce cas, du reste, il semble que les inoculations devraient être positives dans 100 cas sur 100. Nous croyons surtout que trop d'arguments plaident en faveur d'une « bacillémie active » pour que ces inoculations positives soient simplement une rencontre de hasard : *cliniquement*, la mort rapide, l'évolution imprévisible et souvent déconcertante de la maladie chez les tuberculeux pulmonaires chroniques ; à *l'autopsie*, la constatation de lésions aiguës, en particulier de lésions rénales, que nulle histoire antérieure de néphrite ne pouvait expliquer ; *expérimentalement*, la reproduction de ces lésions, nous paraissent autant d'arguments en sa faveur. De plus, l'analogie avec les observations que nous allons étudier maintenant et dans lesquelles les déterminations cliniques de cette bacillémie ont été plus évidentes, nous paraissent renforcer encore notre hypothèse.

Toutes ces considérations nous permettent également d'écarter l'idée d'un processus purement toxique : sans doute — et le cas de Burkhardt en est l'exemple le plus frappant, — une injection de tuberculine chez un sujet sensibilisé peut donner et les lésions que nous venons d'étudier et les symptômes que nous allons examiner maintenant. Le mécanisme est le même et seule, dans un cas comme dans l'autre, la notion d'allergie permet de se rendre compte des phénomènes. Mais d'une façon générale l'émission de quantité suffisante de poison diffusible est une hypothèse sans fondement, alors que nombre d'arguments plaident en faveur de la dissémination du bacille lui-même. Il n'en reste pas moins vrai que la « néphrite aiguë tuberculinique » du tuberculeux peut être une modalité clinique, puisqu'elle est une réalité expérimentale.

Dans quels cas se produisent ces décharges bacillaires ? Quelle dose est nécessaire ? A quel moment et dans quelles conditions trouvent-elles un organisme sensibilisé pour cette dose même ? Autant d'inconnues, autant de problèmes encore à résoudre. Pour le point qui nous occupe, il nous suffit d'avoir montré, d'une part qu'une décharge bacillémique, dans un organisme en état d'allergie, peut entraîner la mort rapide sans réaction clinique appréciable, en produisant des lésions nécrotiques et congestives des reins ; d'autre part qu'une telle bacillémie terminale existe chez un certain nombre de tuberculeux pulmonaires chroniques.

CHAPITRE VII

NÉPHRITES TERMINALES. NÉPHRITES AIGUES

Dans les observations que nous venons d'étudier, (rien ne faisait prévoir les lésions rénales aiguës que nous devons constater : la réaction allergique de l'organisme est telle qu'aucun symptôme de néphrite n'a le temps de se constituer. Dans notre observation 23, le brighisme préexistant nous avait empêché de reconnaître la néphrite aiguë due à la réinfection massive. Mais il n'en est pas toujours ainsi; on voit, en certains cas, la mort survenir au milieu de symptômes particulièrement graves, et cette fois cliniquement appréciables; souvent les phénomènes de néphrite aiguë prédominent; nous croyons qu'un tel syndrome relève de la même pathogénie que les lésions que nous venons d'étudier au chapitre précédent.

Il ne peut guère s'agir d'une infection banale surajoutée. Halbron (62), dans sa thèse, a bien montré que d'une façon générale les infections associées n'avaient

que peu de part dans les processus tuberculeux. Cependant Fisher (52), récemment, a repris l'hypothèse de néphrites septiques. Cette opinion ne nous paraît pas fondée; dans les cas où il s'agit vraiment d'une complication infectieuse ou toxique banale, il est en général aisé de la reconnaître; nous en avons observé un cas chez un bacillaire atteint de cancer du larynx et qui mourut de broncho-pneumonie diffuse.

Voici trois observations de néphrite aiguë terminale; fait curieux, toutes trois ont trait à des cas d'amylose dans lesquels, jusque-là, aucun symptôme n'avait attiré l'attention du côté du rein. L'observation 27 est particulièrement intéressante, car le développement d'une endocardite aiguë tuberculeuse rend son cas tout à fait comparable à celui de notre observation princeps (n° 24).

Dans les deux premiers cas, c'est surtout l'étude de la sécrétion rénale qui nous permet d'affirmer l'atteinte du rein.

Obs. 25. — L..., maçon, âgé de 17 ans et demi, entré dans notre service le 18 octobre 1913.

Il s'agit d'une tuberculose cavitaire à marche rapide dont le début ne remonte pas au delà d'un an. A son entrée, le malade est très dyspnéique (32 respirations par minute) et présente des signes incontestables de grosses cavernes bilatérales. Les crachats contiennent de nombreux bacilles de Koch.

A ce moment, on constate un foie volumineux, dont le bord inférieur dépasse de trois centimètres le rebord costal; la diarrhée est intermittente.

Le cœur bat à 120 par minute; il existe du retentissement du second bruit aortique. La pression est de 9 cm. 5 au Vaquez.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

A partir du 20 novembre, l'état général s'aggrava brusquement : le malade, très affaibli, se mit à présenter des oscillations formidables de température allant de 34° à 40° dans la même journée. Nous vîmes se développer une thrombose de la veine iliaque externe et de la fémorale gauche. Nous pûmes déceler de l'albuminurie. L'œdème des membres inférieurs, très prédominant à gauche, était sans doute dû surtout à l'obstruction veineuse.

Le malade mourut le 3 décembre après plusieurs jours de coma vigil.

Différentes recherches avaient été effectuées.

Le 21 novembre, inoculation de sang au cobaye négative.

Le 24 novembre, l'examen des urines nous montre des nombreuses cellules (leucocytes?), des hématies, des cylindres granuleux. L'inoculation des urines au cobaye est positive.

La réaction de l'antigène est positive dans l'urine.

Le 27 novembre, la constante d'Ambard est de 0,13, le taux des chlorures du sérum est de 5,98 p. 1.000. Le malade n'urine que 1 gr. 80 de Na Cl au lieu des 10 grammes théoriques.

A l'autopsie, on constate une infiltration broncho-pneumonique totale des deux poumons avec des cavernes des sommets. Il existe une thrombose de la veine iliaque externe et de la veine fémorale.

Nous inoculons à des cobayes deux fragments de rein, un de peau, un de muscle, la moitié de l'hypophyse, des caillots du cœur et de la phlébite fémorale. Le cobaye inoculé avec l'hypophyse meurt en trois jours; l'inoculation du caillot de la phlébite est négative; les autres animaux deviennent tous tuberculeux.

L'examen histologique montre que l'amylose de la rate est moyenne, que la dégénérescence débute à peine dans les surrénales et le foie. On constate en outre dans ces derniers viscères une congestion particulièrement intense.

Les reins ont été prélevés six heures après la mort ; l'écorce présente les lésions que nous avons fait figurer (fig. 10) : nécrose intense des cellules desquamées, congestion des capillaires. Pas de lésion interstitielle chronique. L'amylose rénale est des

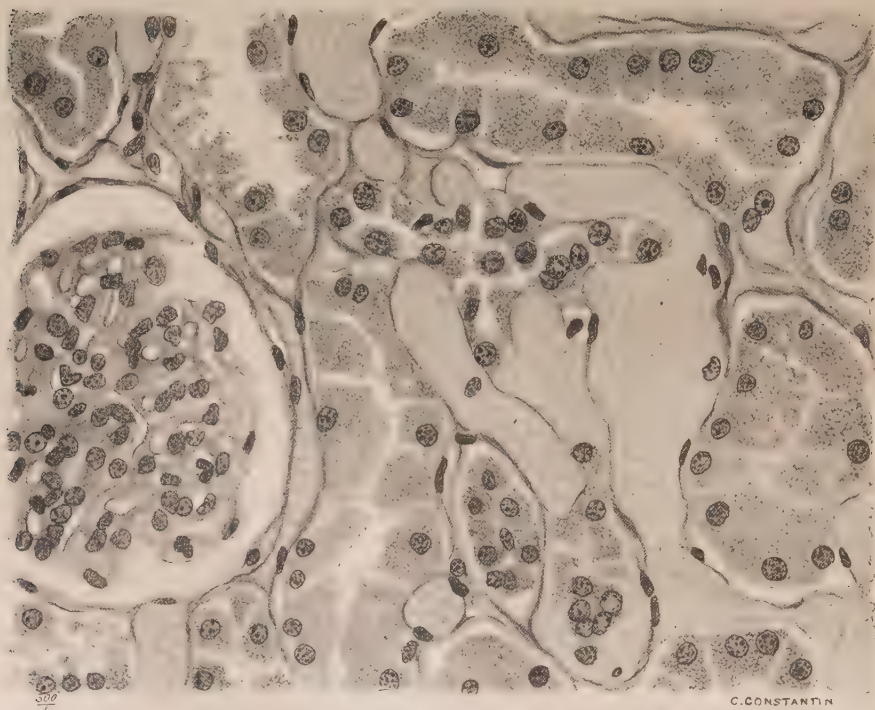


Fig. 10.

plus minimes. C'est à peine si, de loin en loin, on trouve une anse glomérulaire colorée en rose par le violet de Paris.

Obs. 26. — M..., sellier, 47 ans, entre dans notre service le 5 octobre 1912.

Il s'agit d'une tuberculose cavitaire datant de deux ans environ. Aucun symptôme de néphrite, sauf de l'albuminurie.

Dans les derniers jours d'octobre, l'état s'aggrave d'une manière manifeste; le taux de l'albuminurie atteint 7 gr. 50 par litre; nous constatons un léger œdème malléolaire.

Le malade s'affaiblit très rapidement, reste prostré dans son lit dans un demi-sommeil et meurt le 10 novembre 1912.

Au 1^{er} novembre, l'examen des urines ne montre pas de cylindres, mais de nombreuses cellules isolées, difficiles à reconnaître avec précision (leucocytes?).

L'inoculation des urines est négative, mais la réaction de l'antigène est positive.

A cette date, la constante d'Ambard est de 0,128; le taux des chlorurés dans le sérum est de 5,96 p. 1.000. Il n'en urine que 5 grammes au lieu des 9 gr. 8 théoriques.

A l'autopsie, on constate une grosse caverne au sommet du poumon droit; du côté gauche, il existe un épanchement assez abondant; le sommet du poumon gauche contient plusieurs petites cavernes.

L'inoculation à des cobayes de deux fragments de rein, du caillot cardiaque, d'un fragment d'épiphyse fémorale, d'un fragment de muscle biceps tuberculise les animaux.

Le foie et les surrénales surtout présentent une amylose presque totale. La rate ne présente qu'une dégénérescence amyloïde minime.

Les reins ont été prélevés 12 heures après la mort. Ils pèsent respectivement 140 et 155 grammes. La capsule s'enlève aisément, la surface est lisse. A la coupe, l'écorce apparaît bigarrée, semée de taches blanches irrégulières. A l'examen histologique, outre un léger degré de néphrite interstitielle chronique, il existe des lésions parenchymateuses aiguës généralisées : congestion de l'écorce, hémorragies glomérulaires, nécroses variées des cellules des tubuli, cylindres cellulaires granuleux ou hématiques; l'amylose est assez intense, elle atteint les anses glomérulaires, les artérioles des pyramides, des capillaires de l'écorce.

Obs. 27. — L..., 18 ans. entrée dans notre service le 1^{er} juillet 1912.

A ce moment, elle présentait des signes de caverne du côté droit; le poumon gauche est cliniquement et radiologiquement sain.

L'état général était bon; il n'existait aucun signe de complication viscérale quelconque. On la soumit au traitement par le pneumothorax artificiel. Les résultats en furent tout d'abord remarquables; avec la compression complète du poumon ulcéré, nous vîmes s'abaisser la température et diminuer l'expectoration.

Pourtant, en décembre 1912, la fièvre recommença et il fut manifeste en janvier 1913 que le côté, sain jusque-là, s'était tuberculisé à son tour. On cessa donc toute insufflation et l'on tenta même une fois de soutirer un peu de gaz du côté comprimé.

Jamais on n'avait constaté de symptôme de néphrite, jamais d'albuminurie ou de cylindrurie. La constante uréo-sécrétoire calculée en septembre 1912 s'était montrée légèrement abaissée : $K = 0,056$.

C'est le 17 février 1913 que se montre pour la première fois un peu d'œdème malléolaire. L'état général était devenu brusquement très grave. On trouve à ce jour pour la première fois aussi de l'albumine dans les urines. L'examen microscopique y montre des cylindres, des leucocytes, de nombreuses hématies.

Le 20 février 1913, l'inoculation au cobaye de 20 centimètres cubes de sang est négative. L'inoculation d'urines, la réaction de l'antigène sont positives.

Les épreuves d'Ambard donnent les résultats suivants :

Urée du sérum.	0 gr. 40 p. 1000
K.	0, 40
Chlorure de sérum.	5, 85

Elle n'urine que 0 gr. 8 de NaCl au lieu des 5 grammes théoriques.

Ces différents symptômes ne font que s'accroître : le taux de l'albumine s'élève jusqu'à 17 grammes par litre le 24 février, tandis que la diurèse quotidienne tombe au-dessous de 400 centimètres cubes. L'œdème remonte jusqu'au niveau des cuisses.

La température oscille autour de 40°, le pouls bat à 144, la pression artérielle est à 8 au Vaquez.

La malade meurt le 25 février 1913.

A l'autopsie : Le foie (1 kilogr. 800) et la rate 140 grammes) sont le siège d'une dégénérescence amyloïde massive.

Les surrénales présentent un début d'amylose. Les cellules corticales sont presque incolores.

Les reins, prélevés trois heures après la mort, pèsent respectivement 115 et 110 grammes. Ils sont de teinte violacée. L'examen histologique montre une amylose moyenne des glomérules et, comme dans les deux observations précédentes, de la congestion de l'écorce et des lésions nécrotiques aiguës des cellules tubulaires. Malgré ces altérations, on retrouve encore l'hypertrophie claire que nous avons décrite dans le rein au cours de la maladie amyloïde.

Il existait une végétation endocardiaque mitrale, axe conjonctif lâche recouvert de fibrine, où l'on peut colorer de nombreux bacilles de Koch.

L'inoculation au cobaye de fragments de rein, de végétation endocardique, de caillot cardiaque, de peau et de muscle biceps s'est montrée positive.

On nous objectera que, dans toutes ces observations où nous affirmons la bacillémie, l'inoculation de sang pendant la vie est souvent négative.

Tout d'abord, l'inoculation de sang total, telle que nous la pratiquons, n'est peut-être pas à l'abri de toute

critique, et M. Jousset (70) a incriminé l'action empêchante du sérum sanguin. Nous ne croyons pourtant pas qu'il s'agisse d'une cause d'erreur de cet ordre. Mais lorsque nous parlons de bacillémie, ce mot n'implique pas dans notre pensée l'idée d'une septicémie vraie, au sens classique du terme.

Cotoni (44), dans sa thèse, à propos du pneumocoque, a déjà protesté contre l'abus fait de ce mot : le fait qu'il existe tel microbe dans le sang peut être d'un intérêt considérable; il ne suffit pas pour constituer une septicémie « où les germes doivent se développer dans le tissu sanguin ». Aucun rapport n'existe entre les décharges bacillémiques que nous étudions et les véritables septicémies comme la fièvre typhoïde au début ou la fièvre de Malte.

L'observation suivante va nous démontrer le caractère passager de la brusque dissémination bacillaire; cependant, elle suffit à « déclancher » la crise allergique : le syndrome suraigu auquel succombe le malade, les graves lésions généralisées des parenchymes n'ont pas d'autre cause.

Obs. 28. — H..., 18 ans, entre dans le service le 9 janvier 1913.

Les symptômes de tuberculose pulmonaire ne semblent pas remonter au delà de deux ans environ. Il aurait eu auparavant à l'âge de 10 ans une diphtérie compliquée de paralysie du voile du palais.

En 1911, il fait un séjour à l'Hôpital Saint-Antoine, d'où on l'envoie à l'Hospice de Brévannes.

Il peut travailler pendant l'année 1912 et engraisse de 16 livres en huit mois. En juin 1912, un ganglion tuberculeux

du cou se ramollit, puis s'abcède. La fistule met quatre mois à guérir.

En décembre 1912, son état s'aggrave : frissons, courbatures, vomissements. Des douleurs lombaires aiguës se déclarent pendant quelques jours. Il a de la pollakiurie très marquée. Il est obligé de garder le lit.

Des œdèmes se développent, œdème de la face en premier lieu, puis œdèmes des malléoles, des jambes, des membres inférieurs; ils gagnent les lombes et se généralisent rapidement.

Le malade est au repos absolu et au régime lacté : les œdèmes diminuent rapidement, mais sans néanmoins disparaître. A ce moment, les urines sont de teinte hémorragique et contiennent 12 grammes d'albumine.

Le 9 janvier, à son entrée à l'hôpital, tous ces phénomènes persistent encore : la face est bouffie, il existe un léger œdème à la face interne des cuisses. La peau est sèche, écailleuse, avec des vergetures qui sont sans doute la trace des œdèmes qu'il vient de résorber. Le malade se plaint d'étouffements et surtout de vomissements incessants.

L'examen de l'appareil respiratoire montre des signes non douteux de caverne au sommet droit; à gauche, il existe de la submatité de la fosse sus-épineuse au niveau de laquelle la respiration prend le type broncho-vésiculaire et où l'on perçoit de la pectoriloquie aphone; les mêmes signes, mais moins nets, se retrouvent en avant au niveau des deux premiers espaces sous-claviculaires. Les crachats, muco-purulents, contiennent des bacilles de Koch en grande quantité.

Une réaction de fixation, faite à l'institut Pasteur par M. Manoukine avec la nouvelle tuberculine de Besredka comme antigène, est positive : le sérum contient même une quantité tout à fait anormale d'anticorps.

Le cœur est volumineux : sa matité mesure 12 centimètres sur 10. Il existe un bruit de galop au niveau de la partie moyenne du ventricule gauche. Le deuxième bruit pulmo-

naire est nettement accentué. La pression artérielle est de 13 centimètres de Hg. au Vaquez.

La matité hépatique mesure 10 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

L'appétit est médiocre; le malade vomit de temps à autre, irrégulièrement, parfois tout de suite, parfois quelques heures après les repas; il dit avoir traversé pendant quelques jours une période d'intolérance absolue. Il n'a ni diarrhée, ni constipation.

Il existe de la pollakiurie, surtout nocturne : le malade urine cinq à six fois par nuit. La diurèse quotidienne est de 1.500 grammes; les urines sont foncées : au microscope, on y trouve des cylindres granuleux, des globules rouges et des leucocytes; pas de bacille de Koch à l'examen direct. Une analyse montre 13 gr. 50 d'albumine par litre.

L'état général est relativement satisfaisant : le malade se sent amélioré. La fièvre est légère entre 37° et 38°.

Comme le malade présente un aspect adénoïdien assez caractéristique, on a l'attention plus spécialement attirée du côté du pharynx. Il raconte du reste qu'il ronfle la nuit et dort toujours la bouche ouverte; on lui a déjà enlevé des végétations et cautérisé les amygdales. Actuellement, celles-ci sont petites, recouvertes de mucosités. L'examen du pharynx et du nez est pratiqué dans le service de M. le docteur Lombard. On constate une rhinite atrophique qui fait penser aux lésions de la syphilis héréditaire. Il existe une ulcération du cavum ressemblant à une gomme syphilitique.

Le repos au lit et le régime déchloruré font rapidement disparaître les œdèmes, et le malade s'équilibre pour un régime admettant 3 grammes de sel par jour. Son poids tombe de 58 à 51 kilogrammes. La diurèse quotidienne, qui atteint deux litres pendant les premiers jours de la cure, se maintient dans la suite à 1.200 grammes.

L'albumine tombe à 3 grammes par jour environ.

Jusqu'au début de mars, son état demeure stationnaire; la

fièvre oscille entre 37° et 38°; une seule fois, le 1^{er} février, la température s'élève au-dessus de 39°; cette hyperthermie coïncide avec une aggravation passagère des symptômes (vomissements, céphalée).

Pendant cette période, diverses recherches de laboratoire sont effectuées :

Le 10 janvier; la réaction de Wassermann est négative dans le sérum; l'inoculation des urines à deux cobayes est négative.

Le 14 janvier, l'inoculation de 20 centimètres cubes de sang à deux cobayes est négative.

Le 15 janvier, nous pratiquons les épreuves d'Ambard.

Le sérum, très laiteux, contient 0 gr. 67 d'urée par litre; $K. = 0,17$.

Le taux des chlorures est de 6,31 p. 1.000. Le malade n'urine que 8 gr. 9 NaCl au lieu des 40 grammes théoriques.

Le 28 janvier, nous refaisons les mêmes recherches.

Urée du sérum	1 gr. p. 1.000
K	0,34
Chlorures du sérum	6,2 p. 1.000

La chlorurie n'est que de 2 gr. 08 au lieu de 28 grammes.

L'examen ophtalmoscopique, pratiqué par M. Rochon-Duvignaud montre un fond d'œil normal.

Le 25 février, une deuxième inoculation d'urines est encore négative. La réaction de l'antigène est négative également.

Dans les premiers jours de mars, le malade se plaint de douleurs lombaires. Le taux des urines s'abaisse au-dessous d'un litre par jour. La température ne dépasse pas 37°8.

Le 3 mars, l'inoculation de 20 centimètres cubes de sang à deux cobayes est encore une fois négative.

Le 7 mars, le malade est pris subitement de dyspnée suraiguë. Averti, nous arrivons aussitôt et le trouvons suffoquant : le nombre des respirations est de 42 à la minute; le

cœur bat à 158; le malade est cyanosé. L'auscultation fait entendre des râles d'œdème dans les poumons de la base au sommet. L'expectoration est encore peu abondante, spumeuse pourtant. On y trouve des bacilles de Koch en nombre très considérable.

Malgré une saignée de 600 grammes, la dyspnée, momentanément calmée, reprend vite et le malade meurt quatre heures après.

Une réaction de l'antigène pratiquée avec les dernières urines émises est positive.

L'inoculation à deux cobayes de deux fragments du caillot de la saignée est positive. (Le sang avait été recueilli dans un verre soigneusement flambé. Les deux fragments de caillot prélevés ont été pressés dans une compresse stérile, puis passés dans la flamme d'un Bunsen avant d'être inoculés).

Dans le sérum de la saignée nous constatons 2 gr. 11 d'urée par litre, 6 gr. 78 de chlorures, quantités très considérables toutes deux.

A l'autopsie, les poumons montrèrent des lésions non douteuses d'œdème pulmonaire.

Le poumon gauche pèse 700 grammes. Au sommet, on constate un semis de tubercules caséux qu'entourent des bandes rosées, sans granulations apparentes. Dans les deux tiers inférieurs, de teinte rougeâtre, on voit à la coupe un liquide spumeux sourdre de toutes parts. Le poumon crépite sous le doigt. Un morceau, mis dans l'eau, surnage. Le poumon droit pèse 775 grammes. L'aspect est identique.

Notons que la base présente en outre une congestion intense allant jusqu'à l'hémorragie. Il existe de plus du côté gauche un léger épanchement pleural à liquide louche.

Les viscères purent être prélevés dix heures après la mort.

Le rein gauche pèse 290 grammes. Il mesure 20 centimètres de long, se décortique facilement. La surface blanche est parcourue de veinosités abondantes. La surface de section, d'un blanc mat, présente des taches violacées.

Le rein droit a le même aspect. Il pèse 270 grammes.

Le foie pèse 1.700 grammes ; son parenchyme est d'un blanc, mat et ferme.

La rate pèse 140 grammes. On y note de nombreux foyers hémorragiques.

Nous pratiquons l'inoculation au cobaye de deux fragments de rein, d'un fragment de peau, de muscle et de caillot cardiaque. Seuls, la peau et le sang du cœur tuberculisent l'animal.

L'examen histologique des reins nous montre tout d'abord une réaction interstitielle subaiguë, généralisée, tout à fait banale : des bandes de collagène se dessinent dans les mailles élargies du tissu conjonctif : en certains points, les tubes écrasés sont méconnaissables. Les artères sont entourées de gaines fibreuses qui constituent souvent des anneaux particulièrement épais. Tous les glomérules sont atteints : parfois il ne s'agit que d'un simple épaississement de la capsule, d'une prolifération des cellules endothéliales du peloton capillaire ; parfois, c'est le stade du bloc fibreux amorphe. On note tous les intermédiaires entre ces deux extrêmes.

Dans l'ensemble pas d'infiltration du tissu conjonctif ; à peine autour de certains glomérules, celui-ci se montre-t-il particulièrement riche en noyaux, sans rien qui rappelle une formation nodulaire.

Les tubes sont le plus souvent comprimés : leur lumière est encombrée soit de masses albumineuses amorphes, soit de débris de globules rouges ou de cellules épithéliales, soit encore de cylindres leucocytaires (polynucléaires) très abondants dans certains tubes. En quelques points, les tubes ont une certaine tendance à la dégénérescence kystique : cellules bases, lumière élargie, occupée par une sorte de flaque albumineuse souvent semée de polynucléaires.

Les cellules nobles sont particulièrement lésées : elles ne sont plus guère représentées que par de petites masses amorphes, prenant massivement l'éosine, centrées par un noyau

pyncotique et jetées en désordre dans l'intérieur du tube : la desquamation de la paroi est la règle. Pourtant certains tubes, plus résistants, montrent des cellules encore en place, mais déchiquetées, en dégénérescence granuleuse ou homogène.

A ces lésions, il faut ajouter une congestion très intense, qui atteint son maximum dans les vaisseaux de la pyramide, plus irrégulièrement développée dans l'écorce où la sclérose s'est opposée à la production. En certains points cependant, dans quelques glomérules non fibreux, elle va jusqu'à constituer de véritables petites hémorragies.

Enfin, il existe aussi croyons-nous de l'œdème interstitiel, surtout manifeste aux points où le tissu conjonctif jeune peut se laisser encore distendre.

En aucun point, et malgré de patientes recherches, nous n'avons pu déceler de bacille de Koch.

Le foie est le siège d'une congestion généralisée, très intense, sans prédominance sur un territoire particulier. Dans les capillaires distendus, il existe un incontestable afflux de leucocytes polynucléaires.

Relevons enfin, à l'examen des autres organes, dans les deux amygdales, de nombreux tubercules typiques contenant des bacilles de Koch.

Cette observation nous paraît des plus instructives; il s'agissait d'une néphrite subaiguë ou même chronique, ayant débuté un an auparavant environ, chez un tuberculeux pulmonaire. Quelle était la nature de cette néphrite? Nous l'ignorons : le résultat négatif des inoculations d'urine répétées, de la réaction de l'antigène, comme aussi l'étude histologique des reins nous permettent, croyons-nous, d'écarter le diagnostic de néphrite tuberculeuse. Peut-être fallait-il mettre en rap-

port la lésion rénale et l'inflammation chronique du rhino-pharynx; en tous cas, nous ne pensons pas que la tuberculose constatée aux amygdales soit de nature à modifier l'étiquette banale que nous mettons à cette néphrite. Le syndrome de rétention rénale était complet, portant aussi bien sur les chlorures que sur l'urée; déjà du reste des symptômes révélateurs (vomissements, anorexie, prurit) nous avaient fait penser que la chlorurémie n'était pas seule en jeu. Rappelons en outre qu'à deux reprises l'inoculation de sang au cobaye n'avait pas tuberculisé l'animal.

Grâce à un régime convenable, malgré une légère augmentation de la rétention azotée, le malade se maintenait dans un état relativement bon, quand éclatent brusquement des accidents d'œdème pulmonaire qui entraînent l'issue fatale en quelques heures. En même temps, le taux de l'urée et des chlorures s'élève dans le sérum d'une façon notable, et, fait capital, le sang est bacillifère : deux cobayes, inoculés avec des caillots qui certainement correspondent à des quantités de sang bien moindre que dans nos inoculations habituelles deviennent tous deux tuberculeux.

A l'autopsie, retenons, outre l'œdème pulmonaire et les lésions tuberculeuses, que le rein présente une néphrite chronique banale généralisée, sur laquelle, comme dans notre observation 24 s'est greffée une poussée suraiguë : nécrose cellulaire avec desquamation, cylindres leucocytaires et hématiques, congestion allant dans certains glomérules jusqu'à l'hémorragie.

D'autre part, de la bacillémie certainement impor-

tante constatée quelques heures avant la mort, peu de traces à l'autopsie : l'inoculation prouve la présence de bacilles dans le sang du cœur, dans un fragment de peau. Par contre, un fragment de muscle, *deux fragments de rein* ne tuberculisent pas l'animal; dans le rein, nous ne pouvons colorer de bacille de Koch.

Il nous semble que c'est là le type même de la réaction allergique d'un organisme sensibilisé au passage brutal et rapide dans la grande circulation d'antigène en quantité suffisante. Dans notre cas, la néphrite chronique antérieure a sans doute imprimé sa marque au syndrome clinique : sa brusquerie, la généralisation des lésions parenchymateuses n'en répondent pas moins à un véritable « choc anaphylactique », déclanché par la dissémination brusque par voie sanguine de bacilles de Koch.

Remarquons que l'œdème pulmonaire correspond aux lésions constatées dans l'expérience de Römer.

Les inoculations négatives, l'insuccès de la recherche sur coupe du bacille de Koch, quand quelques heures avant la mort moins de cinq centimètres cubes de sang tuberculisaient le cobaye, peuvent sembler paradoxaux : sans doute, les décharges bacillémiques sont essentiellement passagères, et nous avons vu que leur caractère fugace rendait souvent impossible leur démonstration directe. On pourrait cependant soulever une autre hypothèse : on sait que, pour M. Nicolle, tout antigène peut engendrer deux sortes d'anticorps, coagulines (agents essentiels de l'immunité) et lysines (agents essentiels de l'hypersensibilité); il est naturel de penser,

que, dans les crises allergiques que nous décrivons, il se produit une lyse bacillaire particulièrement intense. Sans doute, nos propres recherches sur ce sujet ont été négatives, mais quelques auteurs ont retrouvé ces lysines spécifiques dans le sérum des tuberculeux, et si l'on se souvient des exemples saisissants qui illustrent la théorie de M. Nicolle (86), on ne peut rejeter complètement une hypothèse, qui cadre avec bien des faits incontestables, et que peut-être des travaux ultérieurs vérifieront.

*
* *

Existe-t-il, dans les conditions que nous venons d'étudier, une néphrite aiguë tuberculeuse sans qu'il s'agisse à proprement parler d'un syndrome terminal? Nous le croyons.

Lavenant (77) dans sa thèse, a étudié la néphrite aiguë tuberculeuse. Mais dans son idée, il s'agit là de l'action immédiate du bacille de Koch : lésion généralisée de première inoculation, plus ou moins analogue à la néphrite parenchymateuse telle que l'avait décrite M. Léon Bernard. Nous croyons que nos expériences et nos observations ne permettent pas d'admettre cette idée.

Sans doute, la tuberculose peut provoquer une granulie localisée aux reins, comme dans l'observation remarquable de MM. Chauffard et Castaigne, et nous croyons qu'il faut en rapprocher les observations 7 et 8 de la thèse de Lavenant. D'autres observations nous paraissent insuffisantes (obs. 1, 2, 5), ou bien comme dans

l'observation 3, il s'agit d'un cas de lésions terminales, nécrotiques et congestives, chez un tuberculeux pulmonaire.

Reste l'observation 9 où un syndrome de néphrite, avec hématurie et bacillurie, rétrocéda après la néphrectomie : le rein enlevé, outre les lésions de néphrite aiguë présentait par places des tubercules histologiques et des bacilles de Koch. Cette observation extraordinaire, est, croyons-nous, restée unique et ne nous semble pas permettre de conclusions générales.

Mais il n'est pas exceptionnel chez les tuberculeux de constater de façon passagère avec aggravation brusque de l'état général, quelques signes qui montrent l'atteinte du rein : en particulier, albuminurie légère et hématurie. Le tout rentre dans l'ordre et l'on ne retrouve par la suite aucun symptôme de néphrite.

Ce sont, en grande partie, des cas analogues qu'a réunis dans un ensemble assez disparate Tobiesen (116) dans un travail récent sur la néphrite aiguë hémorragique des tuberculeux.

Nous pensons qu'ils reconnaissent la même pathogénie que les néphrites terminales.

En voici un exemple typique : il s'agit de phénomènes aigus de néphrite hémorragique survenus chez une jeune fille en traitement par le pneumothorax artificiel et dont l'état général est redevenu excellent après ces incidents. Au moment de la néphrite, les urines et le sang ont tuberculisé le cobaye.

Obs. 29. — M..., 23 ans, entre dans notre service le 2 septembre 1912.

Son histoire est banale. L'examen clinique et radioscopique montre l'existence d'une caverne du sommet droit.

Le côté gauche paraît sain. On décide un pneumothorax artificiel. La première insufflation date du 24 octobre 1912.

Depuis, par des insufflations répétées, on a obtenu la compression complète du poumon du côté droit. On ne pratique à l'heure actuelle qu'une insufflation par mois. Dans l'ensemble, son état s'est amélioré; elle n'a plus aucune température anormale, l'expectoration est tarie.

Pourtant du 15 au 28 février environ, elle présente une aggravation passagère de son état : la température s'élève aux environs de 39°; elle est courbaturée; il existe un léger œdème des membres inférieurs, le taux des urines tombe au-dessous d'un litre par jour; elles sont hautes en couleur, contiennent environ 1 gramme d'albumine. L'examen direct y montre de nombreux globules rouges, des leucocytes, quelques cylindres granuleux.

A ce moment, l'inoculation des urines et l'inoculation de sang sont positives toutes deux. La réaction de l'antigène est positive dans l'urine. Depuis, tout est rentré dans l'ordre.

Une deuxième inoculation d'urines a été négative. L'état général est redevenu excellent.

Nous croyons que l'observation suivante nous permet d'étudier le type de lésion rénale qui correspond à ces poussées aiguës passagères.

Obs. 30. — J..., 26 ans, entré dans le service le 8 juillet 1912.

Il s'agit d'une tuberculose cavitaire droite avec infiltration du sommet gauche.

A l'entrée, la tension artérielle est de 9 au Vaguez; le cœur paraît normal. Pas d'œdème, pas d'albumine dans les urines.

On constate de l'albuminurie pour la première fois le

4 juin; l'œdème des membres inférieurs apparaît quelques jours plus tard.

Le 29 juin : une inoculation d'urines est positive.

Elles contiennent 2 grammes d'albumine par litre, des cylindres extrêmement rares, de très nombreux globules rouges. L'hématurie persistera jusqu'à la fin.

A la même date, le coefficient d'Ambard est de 0,11 pour 0 gr. 27 p. 1.000 d'urée dans le sérum.

L'état du malade s'aggrave rapidement, sans que s'accroissent d'ailleurs les signes de néphrite qui consistent uniquement en albuminurie et hématurie, l'œdème passager ayant disparu.

Le malade meurt le 17 juillet 1912.

A l'autopsie, les reins sont volumineux (230 et 240 grammes) et apparaissent très congestionnés.

Deux fragments inoculés ne tuberculisent pas les cobayes.

L'examen histologique (ces pièces ont été prélevées deux heures après la mort), permet d'étudier des altérations très particulières :

Il existe par régions des blocs de tubes bourrés d'hématies; l'épithélium de ces tubes est aplati par le sang qui les injecte, mais très régulier; il ne s'agit pas de cylindres avec du sang plus ou moins laqué, mais de globules parfaitement nets de contours, avec des leucocytes. Il ne semble pas que le segment à bordure en brosse soit compris dans ces hémorragies, dont le territoire comprend certainement l'anse de Heule, probablement aussi le tube intercalaire. Ces blocs de 15 à 20 tubes, tranchent singulièrement au milieu du parenchyme rénal. Il n'y a pas d'hémorragie dans les glomérules.

Par ailleurs, on note un œdème considérable de tout le tissu interstitiel, de la congestion de certains capillaires. Pas ou peu de sclérose. Pas d'amylose.

Notons que dans les îlots de parenchyme où l'on ne voit pas de sang dans les tubes, l'épithélium de ceux-ci est irrégulier, gonflé, desquamé il présente donc d'assez notables altérations.

Les tubes droits contiennent de gros cylindres hématiques. Il nous a été impossible de trouver sur coupe des bacilles de Koch.

Nous pensons qu'ici comme dans le cas de H..., (obs. 28), c'est une décharge bacillémique passagère qui a déchaîné les accidents de néphrite hémorragique. L'inoculation négative du rein contrastant avec l'inoculation positive des urines souligne le caractère passager de la dissémination des bacilles. Notons que l'aspect des coupes où la congestion et l'hémorragie dominant n'est pas sans rappeler certaines lésions tuberculiniques. Peut-être faudrait-il penser dans ce cas à une décharge surtout toxique. Mais c'est là une hypothèse dont la démonstration nous échappe totalement.

Il est impossible d'ailleurs, devant tous les faits que nous avons pu réunir, de ne pas se souvenir du phénomène brièvement décrit par Koch, en 1891, dans ses recherches sur l'immunisation expérimentale tuberculeuse et la thérapeutique par la tuberculine (74) : l'injection sous-cutanée de bacilles au cobaye neuf provoque toujours, après une période d'incubation, la formation d'un chancre d'inoculation, puis la généralisation tuberculeuse;... « cette même injection à dose beaucoup plus faible entraîne au contraire la mort des cobayes tuberculeux au bout de 6 à 48 heures selon la dose employée. Si la dose employée est trop petite pour causer la mort de l'animal, elle provoque une nécrose étendue de la peau au point d'injection », nécrose suivie de cicatrisation et sans adénopathie appréciable. Le phénomène de Koch, longtemps incom-

pris, est tout naturellement entré dans le cadre de l'allergie; cette notion seule, au rein comme à la peau, permet de comprendre que le bacille tuberculeux puisse provoquer des lésions nécrotiques généralisées; elle seule permet de comprendre leur gravité soudaine ou leur complète guérison.

CONCLUSIONS

Le rein des tuberculeux pulmonaires est normal dans la majorité des cas. On peut ranger les principales lésions qu'il présente dans les trois groupes suivants : dégénérescence amyloïde, néphrite chronique, lésions aiguës.

I. — Dégénérescence amyloïde.

1° Au cours de la tuberculose pulmonaire chronique, la dégénérescence amyloïde atteint, avant les reins, le foie, la rate et les capsules surrénales. Dans ces organes, il n'est pas rare de rencontrer une amylose massive, alors que seules, quelques anses glomérulaires ou quelques artérioles des pyramides sont infiltrées de substance amyloïde.

2° A cette période, hors les cas où il préexiste une lésion rénale chronique, il n'y a en général aucun symptôme clinique de néphrite. Seule, l'albuminurie ou

une polyurie anormale peuvent quelquefois éveiller l'attention.

3° Dans ces cas, l'étude de la sécrétion urinaire permet de reconnaître un syndrome très particulier : il existe d'une part un abaissement très considérable du coefficient d'Ambard ; d'autre part, malgré une chlorurie suffisante, le taux des chlorures du sérum est au dessous du seuil de sécrétion normal. Nous pensons que ces signes témoignent d'une exagération du pouvoir de concentration du rein, d'une sorte d'hypersécrétion.

4° Quand les examens histologiques peuvent être faits dans de bonnes conditions, l'on constate une hypertrophie particulière des cellules des tubuli, qui semble la traduction histologique de l'hypersécrétion.

5° Au point de vue pratique, la constatation chez un tuberculeux du syndrome urologique que nous avons décrit permettra de faire de façon précoce avant « les grands œdèmes, l'albuminurie massive et la diarrhée incoercible » le diagnostic de la dégénérescence amyloïde.

II. — Néphrites chroniques.

1° On peut constater chez un tuberculeux un mal de Bright vulgaire. Dans ce cas, le plus souvent, l'inoculation des urines et l'inoculation d'un fragment de rein sont négatives ; mais une inoculation positive ne peut suffire à elle seule à mettre sur le compte du bacille de Koch une néphrite banale à lésions généralisées.

2° Un syndrome de néphrite peut dépendre de certaines infiltrations tuberculeuses des reins, véritables « néphrites folliculaires. »

3° Enfin, le bacille de Koch peut provoquer certaines lésions atypiques du rein, soit qu'une réaction scléreuse secondaire envahisse le tubercule, soit que la nécrose cellulaire ou l'infiltration interstitielle s'écartent d'emblée du type du follicule classique. Dans le rein, la réaction conjonctive est de beaucoup la plus fréquente : la sclérose constitue des cicatrices locales, longtemps infiltrées de cellules rondes, où l'on peut démontrer souvent la présence du bacille ; le reste de l'écorce, même les zones adjacentes à la lésion tuberculeuse, demeurent longtemps indemnes.

Dans les cas que nous avons pu étudier, où des lésions plus étendues avaient entraîné un syndrome de rétention à la fois chlorurée et azotée, nous avons encore retrouvé ce caractère spécial des scléroses tuberculeuses. Nous ne pensons pas que des faits de cet ordre permettent d'incriminer le bacille tuberculeux dans le mal de Bright vulgaire.

III. — Lésions aiguës généralisées.

Le bacille de Koch peut provoquer des lésions aiguës généralisées du rein dans des conditions particulières ; deux éléments sont également nécessaires à leur production : d'une part, un sujet en état d'allergie, sensibilisé pour certaines doses d'antigène par l'infection de

première inoculation dont il est atteint, et c'est le cas du phtisique; d'autre part une réinoculation massive, par voie sanguine, de bacilles de Koch et peut-être aussi de ses toxines solubles (réactions aiguës à la tuberculine).

1° Une telle bacillémie, se produisant brusquement, peut entraîner la mort presque sans réaction clinique : c'est elle seule qui peut nous expliquer les lésions aiguës généralisées du rein, lésions en apparence paradoxales, que l'on trouve à l'autopsie de certains tuberculeux pulmonaires chroniques.

2° Certaines néphrites aiguës terminales reconnaissent la même pathogénie.

3° Une réaction allergique de moindre intensité explique aussi sans doute certaines néphrites aiguës hémorragiques, néphrites passagères qui répondraient en clinique à un véritable phénomène de Koch au niveau du rein.

Vu : Le Président de la Thèse,
F. WIDAL

Vu : Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albarran. — L'hypertrophie compensatrice en pathologie rénale. *Pr. méd.*, 22 janvier 1899.
2. Ambard. — Rapports entre le taux de l'urée dans le sang et l'élimination de l'urée dans l'urine. *C. R. Soc. de biol.* 1910, p. 411 et 506.
3. Ambard et Weill. — La sécrétion rénale des chlorures. *Sem. méd.*, 8 mai 1912.
4. Ambard et Weill. — Les lois numériques de la sécrétion rénale de l'urée et du chlorure de sodium. *Journ. de phys. et de path. gén.*, 1912, juillet.
5. Ambard et Moréno. — Mesure de l'activité rénale par l'étude comparée de l'urée dans le sang et de l'urée dans l'urine. *Sem. méd.*, 19 avril 1911.
6. Ameuille et Léon-Kindberg. — Sur la présence de bacilles de Koch virulents en divers points de l'organisme de sujets morts de tuberculose pulmonaire. *Soc. d'ét. scient. de la tub.*, mai 1913.
7. Arloing et Bancel. — Comparaison de la tuberculine avec l'agent producteur de l'intoxication tuberculeuse chez le malade. *Journ. de phys. et de path. gén.*, mai 1904; p. 497.
8. Austrian. — The production of passive hypersensitivity to tuberculine. *Journ. of exp. medic.* t XV., f. 2., p. 149.
9. Bacmeister. — Das Auftreten virulenter Tuberkelbazillen

- im Blut nach der diagnostischen Tuberkulininjektion. *Münch. med. Woch.*, 18 février 1913.
10. Bail (O.). — Ueber Empfindlichkeit bei tuberkulösen Tieren. *Wien. klin. Woch.*, 28 juillet 1904.
11. Bail (O.). — Der akute Tod bei Meerschweinchen an Tuberkulose. *Wien. klin. Woch.*, 2 mars 1905.
12. Bail (O.). — Uebertragung der Tuberkulinempfindlichkeit. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung.*, 21 janvier 1910.
13. Bail (O.). — Weitere Versuchen betreffend die Uebertragung der Tuberkulinempfindlichkeit. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung.*, 19 février 1912.
14. Bard. — De l'excès de perméabilité du rein. *Gaz. hebdoméd.*, 1897, p. 494.
15. Léon Bernard. — *Les fonctions du rein dans les néphrites chroniques*. Th. Paris, 1900.
16. Léon Bernard et Salomon. — Tuberculose expérimentale du cœur et de l'aorte. *Rep. de méd.*, janvier 1904.
17. Léon Bernard et Salomon. — Tuberculose expérimentale de l'endocarde. *Soc. Biologie*, 5 nov. 1904.
18. Léon Bernard et Salomon. — Recherches sur la tuberculose rénale.
- Etude expérimentale des lésions rénales provoquées par les poisons locaux du bacille tuberculeux. *Journ. de phys. et de path. gén.*, sept. 1909.
- Etude expérimentale des lésions rénales provoquées par le bacille tuberculeux. *Ibid.*, mars 1905.
- Etude expérimentale des lésions rénales provoquées par les poisons diffusibles du bacille tuberculeux. *Ibid.*, juillet 1906.
19. Léon Bernard et Salomon. — Sur l'histogenèse des tubercules rénaux d'origine toxibacillaire. *Arch. méd. expér.* 1905, p. 664.
20. Léon Bernard et Salomon. — Sur les lésions non folliculaires expérimentales dues au bacille de Koch. *Arch. méd. exp.*, 1905, p. 708.

21. **Léon Bernard.** — Les affections tuberculeuses des reins. *Bull. méd.*, 1905, n^{os} 8, 10, 12.
22. **Léon Bernard et Salomon.** — Bacillurie tuberculeuse chez les phthisiques pulmonaires. *Bull. Soc. d'ét. scient. tub.*, février 1908.
23. **Léon Bernard et Gougerot.** — Pathogénie des lésions non folliculaires de la tuberculose. *Bull. Soc. d'ét. scient. tub.*, juin 1908.
24. **Léon Bernard.** — Les formes de la tuberculose rénale. Recherches expérimentales avec applications à la clinique. *Trib. méd.*, 9 oct 1909.
25. **Léon Bernard.** — La néphrite hydropigène tuberculeuse. *Pr. méd.*, 15 oct 1910.
26. **Léon Bernard.** — A propos de la communication de M. le Professeur Poncet sur la tuberculose inflammatoire des reins. *Soc. méd. hôp.*, 26 avril 1912.
27. **Léon Bernard, Debré, Baron.** — Recherches sur la bacillémie des tuberculeux. *Bull. Soc. d'ét. sc. sur la tub.*, nov. 1912.
28. **Léon Bernard.** — L'albuminurie solitaire des tuberculeux. *Progr. méd.*, 19 avril 1913.
29. **Léon Bernard.** — Néphrite et dégénérescence amyloïde. *Soc. d'ét. scient. sur la tub.*, mai 1913.
30. **Bezançon et Philibert.** — Recherches du bacille de Koch dans les urines par l'examen direct. *Bull. Soc. d'ét. sc. tub.*, février 1908.
31. **Bezançon et Serbonnes (H. de).** — Réinjection à dose massive des cobayes tuberculeux par voie sous-cutanée et par voie intratrachéale. *Bull. Soc. d'ét. sc. tub.*, avril 1912.
32. **Braillon.** — *De l'endocardite tuberculeuse simple.* Th. Paris, 1904.
33. **Brault.** — L'action de la tuberculose sur le rein. *Pr. méd.*, 6 avril 1901.
34. **Brault et Courcoux.** — Articles : Tuberculose du rein et dégénérescence amyloïde in *Traité d'histologie pathologique* de CORNIL et RANVIER. 2^e éd. 1912, T.IV, p. 1395.

35. Brodin. — Modifications de la teneur azotée du sérum sanguin au cours de l'insuffisance hépatique. *Soc. Biol.*, 4 janvier 1913.
36. Burckhardt. — Mort par l'injection de lymphé de Koch dans un cas de lupus, in *Bull. méd.*, 1891, p. 38.
37. Burnet. — La virulence des bacilles tuberculeux et les tuberculoses dites atténuées. *Ann. Inst. Pasteur*, nov. 1912.
38. Cahen (A). — *Les néphrites et l'urémie au cours de la tuberculose pulmonaire*. Th. Paris, 1904
39. Carrière. — Etude expérimentale des altérations histologiques du foie et du rein produites par les toxines tuberculeuses (tuberculine). *Arch. méd. expér.*, 1897, p. 65.
40. Castaigne. — *Epreuve du bleu de méthylène et perméabilité rénale*. Th. Paris, 1899-1900.
41. Castaigne. — *Manuel des maladies des reins*. Paris, 1906.
42. Chauffard. — Néphrite par tuberculine. *Bull. méd.*, 1892, p. 1385 et 1431.
43. Chauffard et Lœderich. — Maladies des reins in *Traité de médecine et de thérapeutique* de GILBERT et THOINOT. 2^e édition. Fasc. XXI, 1909.
44. Cotoni. — *La virulence du pneumocoque*. Th. Paris, 1912.
45. Courcoux et Ribadeau-Dumas. — Recherches expérimentales sur les hépatites scléreuses tuberculeuses. *Journ. de phys. et path. générales*, mai 1910.
46. Courmont et Cade. — Hépatite et néphrite subaiguës d'origine tuberculeuse, sans lésions folliculaires (séro-diagnostic des ascites). *Lyon médical*, 3 janvier 1909.
47. Courmont. — Élévation de la résistance de l'organisme humain contre la tuberculose. *VII^e Congr. Intern. contre la tuberculose*, Rome, 1912.
48. Debré et Paraf. — Nouvelle application de la réaction de Bordet-Gengou. La réaction de l'antigène. *Soc. biol.*, 8, 22 et 29 juillet 1911.
49. Devic et Rieux. — Néphrite scléreuse atrophique d'origine tuberculeuse. *Revue de méd.*, 1908, p. 720.

50. Durand-Fardel (R.). — *Contribution à l'étude de la tuberculose du rein*. Th. Paris, 1886.
51. Etienne. — Des endocardites dans la tuberculose et en particulier des endocardites à bacilles de Koch. *Arch. méd. expér.*, 1898, p. 146.
52. Fischer. — Ueber Nierenveränderungen bei Tuberkulose. *Ziegler's Beitr. zur path. An. u. allg. Path.*, Bd. 47, H. 2.
53. Foulerton and Hillier. — On the urine in Tubercul-infection. *Brit. med. journ.*, 21 sept. 1901.
54. Fournier et Beaufumé. — Sur la présence des bacilles de Koch dans les urines des tuberculeux. *Soc. biol.*, 15 nov. 1901.
55. Friedberger et Schütze. — Ueber das akutwirkende Gift (Anaphylotoxin) aus Tuberkelbazillen. *Berl. klin. Woch.* 1911 n° 9 et *Zeitschr. f. Immunitätsforschung*, 26 avril 1911.
56. Gallavardin et Rebattu. — De la tuberculose rénale fermée à forme de néphrite chronique. *Lyon méd.*, 27 juin 1909.
57. Gougerot. — *Bacillo-tuberculose non folliculaire*. Th. Paris, 1908.
58. Gougerot. — Classification des bacillo-tuberculoses aiguës. *Revue de méd.*, 1912, n° 10, p. 809.
59. Gougerot. — Tuberculose. Nouvelles hypothèses pathogéniques. *Journal de méd. int.*, 20 et 30 mai 1912.
60. Gougerot. — L'état actuel de la question de la bacillo-tuberculose non folliculaire. *Prog. méd.*, 31 août 1912.
61. Gougerot. — Anaphylaxie dans les infections : tuberculose, lèpre, mycosis, infections à cocci. *Journ. méd. français*, 15 janv. 1913.
62. Halbron. — *Tuberculose et infections associées*. Th. Paris, 1906.
63. Hamburger. — Ueber die Wirkung der Alttuberkulin auf den tuberkulosefreien Menschen. *Münch. med. Woch.*, 1908, p. 1220.
64. Hamburger. — Ueber Tuberkulinimmunität. *Münch. med. Woch.*, 1908, p. 2174.

65. **Hamburger.** — *Allgemeine Pathologie und Diagnostik der Kindertuberkulose* 1 vol. Wien, 1910.
66. **Heyn.** — Ueber disseminierte nephritis bacillaris Tuberkulöser ohne Nierentuberkel. *Virchow's Archiv.* 1901, t. 165, p. 42.
67. **Holst.** — Rapport z. *Nord-Kongr. f. innere Medicin.* In *Nordisk. med. Ark.*, 1913.
68. **Joltrain et Laroche.** — Néphrite subaiguë tuberculeuse non folliculaire à forme hydropigène. *Arch. méd. expér.*, 1911, p. 310.
69. **Joseph (K.).** — Zur Theorie der Tuberkulinüberempfindlichkeit. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.*, 10 février 1910.
70. **Jousset.** — Les septicémies tuberculeuses expérimentales *Journ. de phys. et de path. générales*, 1904.
71. **Jousset.** — Rein et bacille de Koch. *Arch. méd. expér.*, 1904, p. 521.
72. **Jousset et Troisier.** — Néphrite tuberculeuse avec hydrothorax et sérum lactescents. *Soc. méd. hôp.*, 16 nov. 1906.
73. **Kahn.** — Zum Nachweis der « Tuberkelbazillen » im strömenden Blut. *Münch. med. Woch.*, 18 février 1913.
74. **Koch.** — Fortsetzung der Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. *Deutsch. med. Woch.*, 15 janvier 1891.
75. **Labbé et Castaigne.** — Néphrite parenchymateuse chronique au cours d'une tuberculose lente. *Soc. méd. hôp.*, 26 avril 1901.
76. **Landouzy et Léon Bernard.** — La néphrite parenchymateuse chronique des tuberculeux. *Pr. méd.*, 16 mars 1901.
77. **Lavenant.** — *La néphrite aiguë tuberculeuse.* Th. Paris, 1906.
78. **Lecène.** — Tuberculose rénale à forme fibreuse sans caséification. *Soc. anat.*, juin 1906.
79. **Léon-Kindberg et May.** — Un cas de splénomégalie primitive avec anémie. *Arch. méd. expér.*, mars 1912.
80. **Leredde.** — Nécroses viscérales multiples dans la tubercu-

- lose humaine aiguë et subaiguë. *Arch. méd. expér.*, 1895. p. 87.
81. **Londe et Petit.** — Endocardite végétante tuberculeuse. *Arch. gén. de méd.*, 1894, t. I, p. 94.
82. **Michaux.** — *Néphrite chron. hématurique*. Th. Paris, 1900.
83. **Moog.** — Nouveau procédé de dosage, dans le sérum, de l'azote libérable par l'hypobromite de sodium. *Soc. biol.*, 9 mars 1912.
84. **Mosny.** — A propos d'un cas de paralysie de Landry de nature bacillaire. *Soc. méd. hôp.*, 8 avril 1910.
85. **Moulonguet et Courtellemont.** — Les scléroses rénales d'origine tuberculeuse. *Rev. méd.*, 10 oct. 1909.
86. **Nicolle et Loiseau.** — Les facteurs de toxicité des bactéries. *Annales de l'Inst. Pasteur.*, février 1911.
87. **Nobécourt.** — Recherche du bacille de Koch dans les urines d'enfants atteints d'affections diverses par l'inoculation au cobaye. *Bull. Soc. d'ét. sc. tub.*, déc. 1912.
88. **Nobécourt et Darré.** — Recherches sur la bacillémie tuberculeuse chez les enfants par l'injection de sang au cobaye. *Bull. Soc. d'ét. scient. sur la tub.*, déc. 1912.
89. **Novotny.** — Ist die Temperatursteigerung als Kriterium bei den passiven Uebertragung der Tuberkulosüberempfindlichkeit anzusehen? *Zeischr. f. Imm.-forsch.*, 13 nov. 1909.
90. **Onaka.** — Ueber die passive Uebertragung der tuberkulösen Ueberempfindlichkeit bei Meerschweinchen. *Zeitschr. f. Imm.-forsch.* 26 mars et 11 sept. 1910.
91. **Petit.** — Structure épithélioïde sans cellules géantes de la tuberculose du chien. *Bull. Soc. d'ét. sc. sur la tub.*, janvier 1912.
92. **Philibert.** — *Les pseudo-bacilles acidorésistants*. Th. Paris, 1908.
93. **Policard.** — Le tube urinaire des mammifères. *Revue générale d'histologie*. T. III. fasc. 10, Paris 1908.
94. **Poncet.** — La tuberculose inflammatoire de l'appareil urinaire. *Soc. méd. hôp.*, 29 mars 1912.

95. Querner. — Ueber Vorkommen von Tuberkelbazillen in strömenden Blut. *Münch. med. Woch.*, 25 février 1913.
96. Ramond et Hulot. — Action de la tuberculine vraie sur le rein. *Soc. biol.*, oct. 1900.
97. Rayet. — *Traité des maladies des reins*. Paris, 1839, vol. II et III.
98. Rist. — In discussion de la communication de M. Poncet. *Soc. méd. hôp.*, 29 mars 1912.
99. Rist, Léon-Kindberg et Cain. — Etude anatomo-pathologique sur un cas de bacillémie tuberculeuse massive, terminale, avec endocardite végétante, néphrite et anémie pernicieuse. *Arch. méd. expér.* t. XXV, mars 1913.
100. Rist, Armand-Delille et Lévy-Bruhl. — Sur la prétendue bacillémie des tuberculeux. *Bull. Soc. d'ét. scient. sur la tuberculose*, avril 1913.
101. Rist et Léon-Kindberg. — Lésions rénales obtenues par l'injection intracardiaque de bacilles tuberculeux chez des chiens atteints de tuberculose pulmonaire chronique. *Bull. Soc. d'ét. scient. tub.*, mai 1913.
102. Rist et Léon-Kindberg. — Etude d'anatomie et de physiologie pathologique sur la dégénérescence amyloïde des reins. *Journal d'urologie*, mai 1913.
103. Ritter. — Nierenerkrankungen bei Tuberkulösen. *Beitr. zur Klin. der Tuberkulose*, 1913, IV, Suppl. Band.
104. Römer u. Joseph. — Die tuberkulöse Reinfektion. *Beitr. z. Klin. der Tuberk.* Bd. XVII, H 3, p. 9,66.
105. Ronchêze. — *Méthodes de dosage de quelques composés azotés*. Th. doctorat en pharmacie, Paris, 1908.
106. Rumpf. — Über das Vorkommen von Tuberkelbazillen im Blutstrom. *Münch. med. Woch.*, 3 sept. 1912.
107. Salomon. — *Recherches expérimentales sur les lésions rénales causées par les poisons tuberculeux*. Th. Paris, 1904.
108. Schnitter. — Nachweis und Bedeutung der Tuberkelbacillen in strömenden Phtisikerblut. *Deutsch. med. Woch.*, 9 sept. 1909.

109. **Senator.** — Die Erkrankungen der Nieren. NOTHNAGEL'S *specielle Pathologie und Therapie*, Wien, 1902.
110. **Straus.** — *La tuberculose et son bacille*. Paris, 1895.
111. **Tamayo.** — Lésions rénales non bacillaires des tuberculeux. *Bull. Soc. anat.* Paris, 190 à p. 299.
112. **Teichmann.** — *Die Hämaturie der Phtisiker*. Inaug. Dissert. Leipsig, 1906.
113. **Teissier (P.).** — L'urémie chez les tuberculeux. *Pr. méd.*, 28 nov. 1906.
114. **Thirolloix et Jacob.** — Néphrite tuberculeuse terminée par urémie éclamptique. *Soc. méd. hôp.*, 15 avril 1910.
115. **Tinel.** — Néphrites tuberculeuses. Revue générale. *Gaz. hôp.*, 10 août 1907,
116. **Tobiesen.** — Ueber akute hämorrhagische Nephritis bei Lungentuberkulose. *Beitr. z. Klin. der Tuberkulose*, 1912. Bd 24, p. 131.
117. **Villaret.** — Le rein des tuberculeux. Revue générale. *Revue de la tuberculose*, 1907, p. 187 et 272.
118. **Weill et Laudat.** — Dosages comparatifs de l'azote libérable par l'hypobromite dans le procédé à l'alcool et le procédé à l'acide trichloracétique. *Soc. biol.* 16 nov. 1912.
119. **Weill.** — *L'azotémie au cours des néphrites chroniques*, Th. Paris, 1913.
120. **Widal (F.).** — Les grands syndromes fonctionnels du mal de Bright. *Pr. méd.*, 20 nov. 1912.
121. **Yersin.** — Etude sur le développement du tubercule expérimental. *Ann. Inst. Past.*, 1888, p. 245.

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE I

Fig. 1. — Rein (Fix. : Van Gehuchten. Coloration : hémateïne, éosine orange). Lésions suraiguës terminales. Observation n° 20.

Fig. 2. — Rein (Fix. : Van Gehuchten. Coloration : hémateïne, éosine, orange). Lésions suraiguës du rein obtenues chez le chien n° 13 déjà atteint de tuberculose pulmonaire chronique spontanée, par injection massive intracardiaque de bacilles de Koch.

PLANCHE II

Fig. 1. — Artère rénale (Ziehl, bleu de méthylène), observation n° 24. Artère à la zone d'union de l'écorce et d'une pyramide. Caillot central englobant, outre quelques cellules mononucléées du sang, des bacilles de Koch isolés ou en amas.

Fig. 2. — Rate (Ziehl, bleu de méthylène) observation n° 24. Bacilles de Koch occupant une zone nécrotique, en pleine pulpe; au voisinage d'un sinus dilaté (lui-même rempli de bacilles).

Fig. 3. — Végétation de l'endocarde (Ziehl, bleu de méthylène) observation n° 24. En bordure de la végétation, bacilles de Koch isolés ou en amas au milieu de leucocytes.



Fig. 2.

300
1

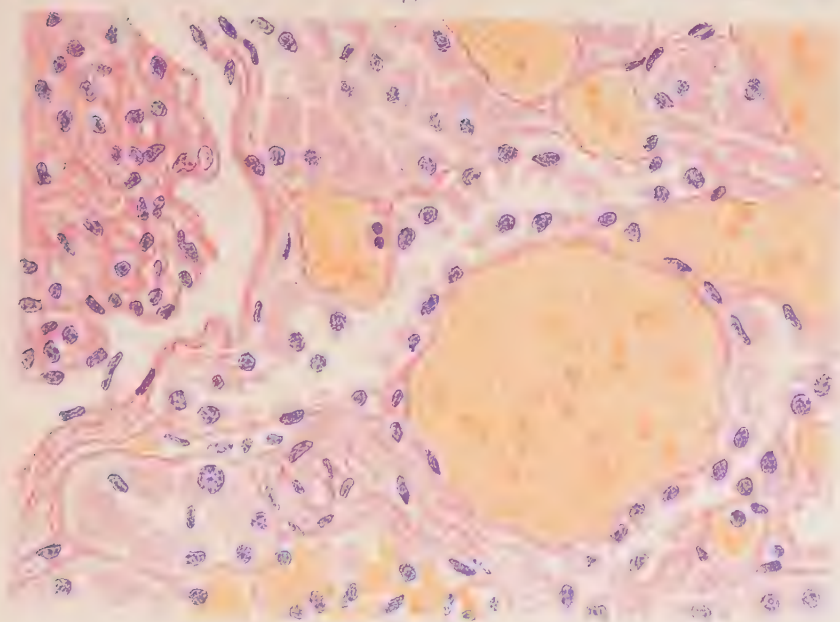


Fig. 1

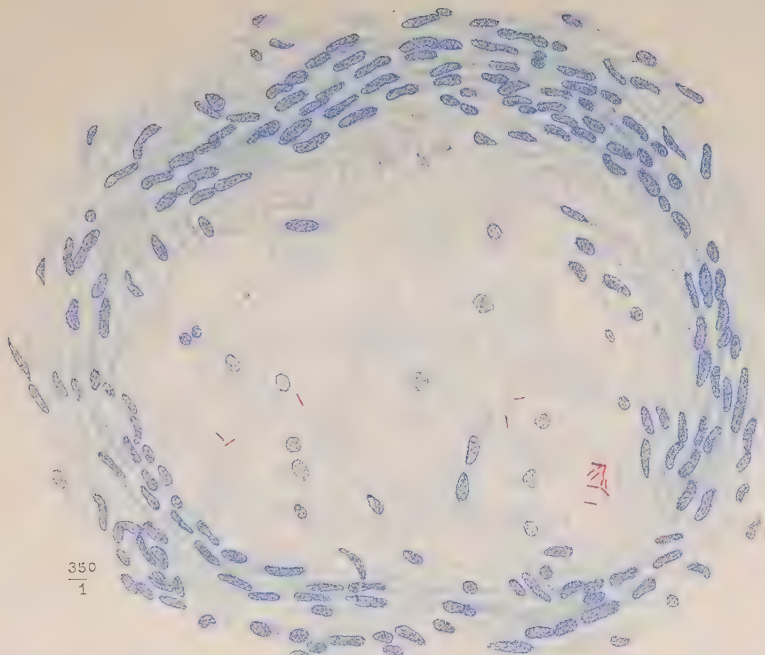


Fig. 1.

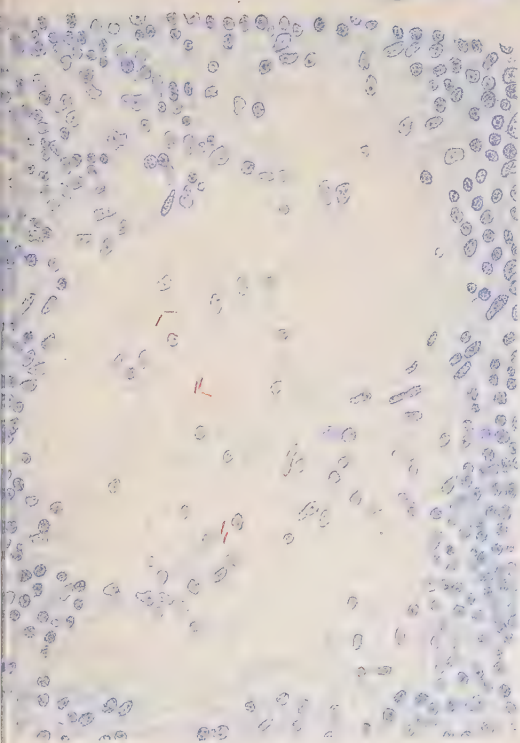


Fig. 2



Fig. 3.

420
1

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — Historique	5
CHAPITRE II. — Technique	11
CHAPITRE III. — Le rein normal des phtisiques	17
CHAPITRE IV. — La dégénérescence amyloïde	29
CHAPITRE V. — Les néphrites tuberculeuses	51
I. — Les néphrites tuberculiniques	56
II. — Arguments cliniques et anatomo-pathologiques	59
III. — Recherches expérimentales	75
CHAPITRE VI. — Allergie et lésions rénales.	102
CHAPITRE VII. — Néphrites terminales. Néphrites aiguës	155
CONCLUSIONS.	177
BIBLIOGRAPHIE	181

COULOMMIERS

Imprimerie DESSAINT et C^{ie}.
